

Erland Erdmann (Hrsg.)

Herzinsuffizienz

Ursachen, Pathophysiologie
und Therapie

5. Auflage

Erland Erdmann (Hrsg.)
Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz

Ursachen, Pathophysiologie und Therapie

Herausgegeben von
E. Erdmann, Köln,

unter Mitarbeit von

C. Albus, F. M. Baer, K. Brockmeier, H. Diedrichs, M. Flesch,
H. ten Freyhaus, K. Frank, C. Herrmann-Lingen, U. C. Hoppe,
J. Müller-Ehmsen, R. Pfister, H. Reuter, S. Rosenkranz,
C. A. Schneider, R. H. G. Schwinger, C. Seck, C. Zobel.

Mit 148 Abbildungen und 93 Tabellen
5., völlig neu bearbeitete Auflage



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Anschrift des Herausgebers:

Prof. Dr. E. Erdmann
Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel.: 0221-4783 25 11
Fax: 0221-4783 25 12

Priv.-Doz. Dr. Christian Albus
Institut und Poliklinik für Psychosomatik &
Psychotherapie
Kerpener Str. 61, 50937 Köln

Prof. Dr. Konrad Brockmeier
Zentrum für Pädiatrie & Kinderkardiologie
Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Anschriften der Autoren:

Prof. Dr. Frank Baer
Dr. Konrad Frank
Dr. Henrik ten Freyhaus
Prof. Dr. Uta C. Hoppe
Priv.-Doz. Dr. Jochen Müller-Ehmsen
Dr. Roman Pfister
Priv.-Doz. Dr. Hannes Reuter
Priv.-Doz. Dr. Stephan Rosenkranz
Prof. Dr. Christian Schneider
Dr. Catherine Seck
Priv.-Doz. Dr. Carsten Zobel

Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Priv.-Doz. Dr. Holger Diedrichs
Pingsdorfer Str. 89-100, 50321 Brühl

Prof. Dr. Markus Flesch
Marienkrankenhaus Soest
Widumgasse 5, 59494 Soest/Westfalen

Prof. Dr. Christoph Herrmann-Lingen
Abteilung Psychosomatische Medizin und
Psychotherapie
Universitätsmedizin Göttingen
von-Siebold-Str. 5, 37075 Göttingen

Prof. Dr. Robert H. G. Schwinger
Klinikum Weiden
Söllner Str. 16, 92637 Weiden/Oberpfalz

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autoren und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand des Beipackzettels oder anderer Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Ein Markenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar

5., völlig neu bearbeitete Auflage 2010

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

ISBN 978-3-8047-2591-1

© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany
Satz: Mitterweger & Partner, Plankstadt
Druck: C. H. Beck, Nördlingen
Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort zur 5. Auflage

Neben der koronaren Herzkrankheit und der Rhythmologie gehört die Herzinsuffizienz zu den drei großen Gebieten der Kardiologie. Sie ist mit weitem Abstand die häufigste Ursache für eine internistische stationäre Behandlung und betrifft vorwiegend ältere Menschen. Nach unserer Erfahrung können aber Patienten mit symptomatischen Pumpfunktionsstörungen durch meist relativ einfache Verhaltensänderungen auch selbst viel dazu beitragen, ihr Leben erträglicher zu gestalten. Ebenso ist die ambulante Diagnostik und Therapie durch den Hausarzt, obgleich von größter Bedeutung für die Vermeidung von Krankenhausaufnahmen, oft nicht ausgeschöpft. Diese Zusammenstellung der uns wichtig und aktuell erscheinenden Aspekte der Herzinsuffizienz in einem Band ist als Übersicht und Nachschlagewerk gedacht, um dem Leser auch über die Pathophysiologie den Zugang zu einer rationalen und evidenz-basierten Diagnostik und Therapie zu erleichtern.

Ob man sich bei der Vielzahl von meist – vermeintlich – kostenlosen An-

geboten im Internet heute noch die Mühe machen soll, ein handliches Buch herauszugeben, ist eine immer wieder gestellte Frage. Die Mühen und der intellektuelle Aufwand der unter einem Thema formulierenden Buchautoren sind erheblich und nicht mit hier und da geschriebenen Übersichten, in verschiedenen Zeitschriften vorhandenen aktuellen Beiträgen oder einzelnen Artikeln bei Wikipedia zu vergleichen – wenngleich auch letztere oft von hoher Qualität sind. Die von der Wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft jetzt ermöglichte 5. Auflage innerhalb von 15 Jahren zeigt, dass es für ein aufwendig gedrucktes und ständig aktualisiertes Werk noch einen Platz gibt und dass viele Kollegen das in einem Buch unter einem Thema zusammengefaßte, reklamefreie Wissen offensichtlich schätzen. Wir hoffen, dass Sie unsere Ausführungen als hilfreich für die Behandlung Ihrer vielen herzinsuffizienten Patienten ansehen.

Für die Autoren

Erland Erdmann

Inhaltsverzeichnis

Vorwort V

Abkürzungen XIX

1 Ursachen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

1.1 **Herzinsuffizienz – Ein zunehmendes Problem mit belasteter Prognose** 3

E. ERDMANN

Literatur 8

1.2 **Physiologie und Pathophysiologie der elektromechanischen Kopplung** 9

U. C. HOPPE

Literatur 16

1.3 **Physiologie und Pathophysiologie der rezeptorvermittelten Kontraktionskraftregulation** 18

R. H. G. SCHWINGER, H. REUTER

1.3.1 Guanin-Nukleotid-bindende Proteine 18

1.3.2 Signalvermittlung zur Anpassung der Herzleistung 22

1.3.3 Regulation der Kontraktionskraft bei Herzinsuffizienz 23

Literatur 30

2 Pathophysiologie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

2.1 **Der kardiogene Schock** 35

F. M. BAER

2.1.1 Kriterien des kardiogenen Schocks und Stadieneinteilung 36

2.1.2 Epidemiologie, Ursachen und Diagnostik 37

Literatur 38

2.2 **Neurohumorale Aktivierung, Zytokine und Wachstumsfaktoren** 40

M. FLESCH

2.2.1 Sympathisches Nervensystem 41

2.2.2	Renin-Angiotensin-System	47
2.2.3	Tumornekrosefaktor	52
2.2.4	Interleukine	56
2.2.5	Endothelin	56
2.2.6	Vasopressin	57
2.2.7	Natriuretische Peptide	58
	Literatur	62
2.3	Herzmuskelhypertrophie	75
	C. ZOBEL	
2.3.1	Definition	75
2.3.2	Pathogenese der Hypertrophieentstehung	75
2.3.3	Physiologische Hypertrophie	76
2.3.4	Diagnose der linksventrikulären Hypertrophie	77
2.3.5	Zelluläre Mechanismen der linksventrikulären Hypertrophie	78
2.3.6	Veränderte Genexpression in den Herzmuskelzellen	82
2.3.7	Veränderungen der extrazellulären Matrix	83
2.3.8	Veränderungen der Gefäße	84
2.3.9	Funktionelle und strukturelle Konsequenzen der linksventrikulären Hypertrophie	85
2.3.10	Prognostische Bedeutung der linksventrikulären Hypertrophie	86
2.3.11	Therapie der linksventrikulären Hypertrophie	86
	Literatur	87
2.4	Calciumhomöostase	89
	H. REUTER	
	Literatur	96
2.5	Die Herzfrequenz	98
	E. ERDMANN	
2.5.1	Die Kraft-Frequenz-Beziehung	98
2.5.2	Klinische Bedeutung der Herzfrequenz	100
	Literatur	104
2.6	Vorlastabhängige Änderungen der Kontraktionskraft: Frank-Starling-Mechanismus und Anrep-Effekt	107
	H. REUTER	
	Literatur	115

2.7	Akute Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz _____	117
	E. ERDMANN	
2.7.1	Therapie _____	117
2.7.2	Iatrogene Verschlechterung _____	119
	Literatur _____	119
2.8	Rechtsherzinsuffizienz _____	121
	S. ROSENKRANZ, U. C. HOPPE	
2.8.1	Ätiologie und Pathophysiologie _____	121
2.8.2	Symptomatik und klinische Befunde _____	122
2.8.3	Diagnostik _____	124
2.8.4	Invasive Diagnostik _____	128
2.8.5	Therapie der akuten Rechtsherzinsuffizienz _____	129
2.8.6	Therapie der chronischen Rechtsherzinsuffizienz _____	130
2.8.7	Chirurgische Therapie _____	134
	Literatur _____	135
2.9	Rhythmogene Herzinsuffizienz _____	139
	U. C. HOPPE	
2.9.1	Kritische Grenzfrequenz _____	139
2.9.2	Sekundäre Arrhythmien bei Herzinsuffizienz _____	140
2.9.3	Bradykardien _____	143
2.9.4	Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie _____	143
2.9.5	Therapie _____	146
	Literatur _____	149
2.10	Diabetes und Herzinsuffizienz _____	153
	C. A. SCHNEIDER	
2.10.1	Epidemiologie _____	153
2.10.2	Ätiologie _____	153
2.10.3	Prognose und Therapie _____	154
2.10.4	Herztransplantation _____	156
2.10.5	Myokardrevaskularisation _____	157
	Literatur _____	157

2.11	Herzinsuffizienz und Nierenfunktion _____	159
	M. FLESCH	
2.11.1	Nierenschädigung bei Herzinsuffizienz _____	159
2.11.2	Myokardschädigung bei Niereninsuffizienz _____	161
2.11.3	Therapie der Herzinsuffizienz und Nierenfunktion _____	161
2.11.4	Therapie der Volumenüberladung bei akuter kardialer Dekompensation _____	164
2.11.5	Zusammenfassung _____	166
	Literatur _____	166
2.12	Diastolische Dysfunktion _____	168
	F. M. BAER	
2.12.1	Pathophysiologie _____	170
2.12.2	Diagnose _____	175
2.12.3	Therapie der diastolischen Dysfunktion _____	180
2.12.4	Zusammenfassung _____	182
	Literatur _____	183
2.13	Septische Kardiomyopathie _____	186
	M. FLESCH	
2.13.1	Epidemiologie _____	186
2.13.2	Herzfunktion im septischen Schock _____	186
2.13.3	Negativ inotrope Mechanismen bei septischer Kardiomyopathie _____	187
2.13.4	Therapie der septischen Kardiomyopathie _____	189
2.13.5	Zusammenfassung _____	192
	Literatur _____	192

3 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

3.1	Katecholamine _____	
	H. REUTER	197
3.1.1	Adrenalin _____	200
3.1.2	Noradrenalin _____	202
3.1.3	Dopamin _____	203
3.1.4	Dobutamin _____	205
3.1.5	Differenzialtherapie der unterschiedlichen Katecholamine _____	205
	Literatur _____	208

3.2	Herzglykoside bei akuter Herzinsuffizienz _____	210
	E. ERDMANN	
	Literatur _____	210
3.3	Therapie der akuten Herzinsuffizienz mit Diuretika _____	211
	J. MÜLLER-EHMSEN	
3.3.2	Hämodynamische Wirkungen einer Therapie mit Diuretika _____	213
3.3.3	Schleifendiuretika und ihre Dosierungen bei der akuten Herzinsuffizienz _____	214
3.3.4	Vasopressinantagonisten _____	215
	Literatur _____	216
3.4	Phosphodiesteraseinhibitoren bei akuter Herzinsuffizienz _____	218
	K. FRANK	
	Literatur _____	222
3.5	Therapeutische Maßnahmen bei kardiogenem Schock _____	224
	F. M. BAER	
3.5.1	Kardiogener Schock _____	224
3.5.2	Akute Lungenembolie _____	232
	Literatur _____	239
3.6	Kardiale Assist-Systeme _____	243
	F. M. BAER	
3.6.1	Pneumatische Kreislaufunterstützungssysteme mit pulsatilem Fluss _____	243
3.6.2	Elektrisch betriebene Kreislaufunterstützungssysteme mit pulsatilem Fluss _____	245
3.6.3	Elektrisch betriebene Kreislaufunterstützungssysteme mit kontinuierlichem Fluss _____	246
3.6.4	Indikationen und Anwendungsergebnisse kardialer Assist-Systeme _____	247
	Literatur _____	254
3.7	Therapie der akuten Herzinsuffizienz mit Levosimendan _____	251
	C. ZOBEL	
3.7.1	Positiv-inotroper Wirkmechanismus von Levosimendan _____	251
3.7.2	Vasodilatatorische Wirkung von Levosimendan _____	251
3.7.3	Pharmakokinetik von Levosimendan _____	252
3.7.4	Hämodynamische Wirkungen von Levosimendan _____	252
3.7.5	Auswirkungen von Levosimendan auf die Nierenfunktion _____	253

3.7.6	Pleiotrope Wirkungen von Levosimendan	253
3.7.7	Nebenwirkungen von Levosimendan	254
3.7.8	Kombination mit anderen Katecholaminen	254
3.7.9	Klinische Ergebnisse zu Levosimendan	254
	Literatur	257
3.8	Natriuretische Peptide bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz	259
	U. C. HOPPE	
	Literatur	263
3.9.	Modulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC)	266
	C. SECK, S. ROSENKRANZ	
	Literatur	269

4 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

4.1	Therapieziele in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz	273
	C. A. SCHNEIDER	
	Literatur	276
4.2	Nicht-medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz	278
	C. A. SCHNEIDER	
	Literatur	280
4.3	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Diuretika	282
	J. MÜLLER-EHMSEN	
4.3.1	Indikationen für eine Diuretikatherapie bei der chronischen Herzinsuffizienz	282
4.3.2	Wirkungen der Diuretikatherapie bei chronischer Herzinsuffizienz	289
4.3.3	Nebenwirkungen der Therapie mit Diuretika	298
4.3.3	Diuretika und Prognoseverbesserung	302
	Literatur	305
4.4	Digitalis	308
	E. ERDMANN	
4.4.1	Wirkungsmechanismus	308
4.4.2	Pharmakokinetische Besonderheiten	309
4.4.3	Pharmakodynamik der Herzglykoside	309

4.4.4	Digitaliswirkung auf die Barorezeptoren	310
4.4.5	Arzneimittelinteraktionen mit Herzglykosiden	310
4.4.6	Die Bedeutung der Digitaliskonzentration im Blut	311
4.4.7	Indikationen für die Digitalistherapie	312
4.4.8	Welches Herzglykosid?	315
4.4.9	Dosierung von Herzglykosiden	315
4.4.10	Nebenwirkungen und Intoxikationen	317
4.4.11	Therapie der Herzglykosidintoxikation	318
4.4.12	Kontraindikationen für Herzglykoside	319
	Literatur	320
4.5	ACE-Hemmer	322
	E. ERDMANN	
4.5.1	Pharmakodynamische Wirkungen	322
4.5.2	Pharmakokinetische Eigenschaften	324
4.5.3	Indikationen für ACE-Hemmer	325
4.5.4	Wirkungen der ACE-Hemmer auf die linksventrikuläre Dilatation	327
4.5.5	Dosierung von ACE-Hemmern	329
4.5.6	Welcher ACE-Hemmer ist geeignet?	330
4.5.7	Nebenwirkungen	330
4.5.8	Interaktionen mit anderen Medikamenten	331
4.5.9	Kontraindikationen	332
4.5.10	Alternativen zu ACE-Hemmern bei chronischer Herzinsuffizienz	332
4.5.11	ACE-Hemmer bei „kardiovaskulären Hochrisikopatienten“	334
	Literatur	334
4.6	Die Kombinationstherapie	337
	E. ERDMANN	
4.6.1	Von der Stufentherapie zur Kombinationstherapie	337
4.6.2	Schlussfolgerung	339
	Literatur	341
4.7	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit cAMP-Phosphodiesterasehemmern	343
	K. FRANK	
	Literatur	346

4.8	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Katecholaminen _____	348
	H. REUTER	
	Literatur _____	351
4.9	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Ca²⁺-Sensitizern _____	353
	C. ZOBEL	
4.9.1	Kardiale Wirkung von Ca ²⁺ -Sensitizern _____	353
4.9.2	Wirkmechanismus und Klassifizierung von Ca ²⁺ -Sensitizern _____	355
4.9.3	PDE III-inhibitorische Wirkung von Ca ²⁺ -Sensitizern _____	357
4.9.4	Ca ²⁺ -Sensitizer zur Therapie der Herzinsuffizienz _____	358
4.9.5	Pimobendan _____	359
4.9.6	Levosimendan _____	359
	Literatur _____	360
4.10	AT1-Antagonisten zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz _____	362
	J. MÜLLER-EHMSSEN	
4.10.1	Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) bei Herzinsuffizienz _____	362
4.10.2	Angiotensin II-Rezeptor-Typ 1-(AT1)-Blockade versus ACE-Hemmung _____	362
4.10.3	Pharmakologie der AT1-Rezeptor-Blocker _____	364
4.10.4	Therapie der Herzinsuffizienz mit AT1-Antagonisten _____	366
4.10.5	Kombinationstherapie AT1-Blocker und ACE-Hemmer _____	368
4.10.5	Zieldosierungen der AT1-Blocker bei Herzinsuffizienz _____	371
4.10.6	Empfehlungen und Leitlinien _____	371
	Literatur _____	372
4.11	Vasodilantien außer ACE-Hemmer, Angiotensin II Rezeptor- (AT1-Rezeptor-)Antagonisten und Renin-Antagonisten _____	374
	C. A. SCHNEIDER	
4.11.1	Pathophysiologische Aspekte _____	374
4.11.2	Nitrovasodilatoren _____	374
4.11.3	Dihydralazin, Hydralazin _____	376
4.11.4	Endothelinrezeptor-Antagonisten _____	377
4.11.5	Andere vasodilatierende Medikamente _____	378
4.11.6	Zusammenfassung _____	381
	Literatur _____	381

4.12	Calciumantagonisten _____	385
	E. ERDMANN	
4.12.1	Ergebnisse kontrollierter Untersuchungen _____	385
	Literatur _____	388
4.13	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit Betarezeptorenblockern _____	390
	E. ERDMANN	
4.13.1	Klinische Erfahrungen _____	391
4.13.2	Pathophysiologische Aspekte _____	393
4.13.3	Direkte kardiale Wirkungen _____	394
4.13.4	Klinische Bedeutung _____	395
	Literatur _____	399
4.14	Neue Medikamente und Therapieansätze in der Langzeittherapie der chronischen Herzinsuffizienz _____	402
	J. MÜLLER-EHMSEN	
4.14.1.	Neue medikamentöse Ansätze zur Therapie der Herzinsuffizienz _____	402
4.14.2.	Weiterentwicklung elektrischer und mechanischer Adjuvantien zur Therapie der Herzinsuffizienz _____	405
4.14.3.	Gentransfer zur Therapie der Herzinsuffizienz _____	407
4.14.4.	Zellersatztherapie bei Herzinsuffizienz _____	408
	Literatur _____	411
4.15	Chronische Herzinsuffizienz und Statin-Therapie _____	414
	S. ROSENKRANZ	
	Literatur _____	420
4.16	Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz _____	425
	U. C. HOPPE	
4.16.1	Prävalenz von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz _____	425
4.16.2	Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern begünstigen sich gegenseitig _____	426
4.16.3	Prognose bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz _____	427
4.16.4	Therapie _____	427
	Literatur _____	432
4.17	Plötzlicher Herztod bei Herzinsuffizienz _____	435
	U. C. HOPPE	
4.17.1	Epidemiologie _____	435

4.17.2	Pathophysiologie	435
4.17.3	Risikostratifizierung	437
4.17.4	Langzeittherapie und Prophylaxe des plötzlichen Herztodes	439
	Literatur	445
4.18	Kardiale Resynchronisationstherapie	449
	U. C. HOPPE	
	Literatur	456
4.19	Monitoring bei schwerer Herzinsuffizienz	460
	U. C. HOPPE	460
	Literatur	467
4.20	Neue interventionelle und apparative Therapieansätze bei chronischer Herzinsuffizienz	470
	U. C. HOPPE	
	Literatur	477
4.21	Phytopharmakologische Therapieansätze	480
	M. FLESCH	
4.19.1	Weißdorn (Crataegus)	480
4.19.2	Coenzym Q ₁₀	481
	Literatur	483
4.22	Herzinsuffizienz bei Chemotherapie	485
	C. A. SCHNEIDER	
4.22.1	Anthrazykline	485
4.22.2	5-Fluorouracil (5-FU)	486
4.22.3	Cyclophosphamid	487
4.22.4	Trastuzumab (Herceptin)	487
	Literatur	487
4.23	Herzinsuffizienz und Schwangerschaft	490
	M. FLESCH	
4.23.1	Dekompensation einer vorbestehenden Herzinsuffizienz bei Schwangerschaft	490
4.23.2	Neu auftretende Herzinsuffizienz bei Schwangerschaft – Peripartal-Kardiomyopathie	491
4.23.3	Herzinsuffizienzdiagnostik während der Schwangerschaft	492

4.23.4	Herzinsuffizienztherapie während der Schwangerschaft	492
4.23.5	Prognose	493
	Literatur	494
4.24	Lifestyle, Drogen und Herzinsuffizienz	495
	R. PFISTER	
4.24.1	Lifestyle: Adipositas	495
4.24.2	Drogen und Medikamente	496
	Literatur	498
4.25	Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz	500
	J. MÜLLER-EHMSSEN	
	Literatur	506
4.26	Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter	508
	K. BROCKMEIER	508
	Literatur	515
4.27	Therapie der Herzinsuffizienz bei sehr alten Patienten	517
	C. ZOBEL	517
	Literatur	522
4.28	Sport und Herzinsuffizienz	524
	H. TEN FREYHAUS, S. ROSENKRANZ	
	Literatur	534
4.29	Psychosomatische Aspekte bei herzinsuffizienten Patienten	538
	C. ALBUS, C. HERRMANN-LINGEN	
4.29.1	Bedeutung psychosomatischer Faktoren für die klinische Symptomatik und Prognose der Herzinsuffizienz	538
4.29.2	Psychosomatische Aspekte in der Behandlung der Herzinsuffizienz	540
	Literatur	542

5 Herztransplantation

5.1	Indikationen und Kontraindikationen zur Herztransplantation	546
	J. MÜLLER-EHMSSEN, H. DIEDRICHS	
5.1.1	Indikation zur Herztransplantation	546
5.1.2	Kontraindikationen	549

5.2	Das transplantierte Herz _____	551
	J. MÜLLER-EHMSSEN, H. DIEDRICHS	
5.3	Immunsuppression _____	552
	J. MÜLLER-EHMSSEN, H. DIEDRICHS	
5.4	Komplikationen _____	558
	J. MÜLLER-EHMSSEN, H. DIEDRICHS	
5.4.1	Abstoßungsreaktionen _____	559
5.4.2	Infektionen _____	563
5.4.3	Transplantatvaskulopathie _____	565
5.4.4	Neoplasien _____	567
5.4.5	Osteoporose _____	568
5.4.6	Hyperlipoproteinämie _____	568
5.4.7	Arterielle Hypertonie _____	569
5.5	Lebensqualität nach Herztransplantation _____	570
	J. MÜLLER-EHMSSEN, H. DIEDRICHS	
	Literatur _____	570

Anhang

	ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 _____	575
	K. DICKSTEIN, A. COHEN-SOLAL, G. FILIPPATOS, J. J. V. McMURRAY, P. PONIKOWSKI, P. A. POOLE-WILSON, A. STRÖMBERG, D. J. VAN VELDHIJSEN, D. ATAR, A. W. HOES, A. KEREN, A. MEBAZAA, M. NIEMINEN, S. G. PRIORI, K. SWEDBERG	

Sachregister _____	691
--------------------	-----

Abkürzungen

ACB	aortokoronarer Bypass	DCM	dilatative Kardiomyopathie
ACE	angiotensin converting enzyme	DNA	Desoxyribonukleinsäure
ADH	antidiuretisches Hormon	DNP	Dinitrophenol
ADP	Adenosindiphosphat	DZ	Dezelerationszeit
AHA	American Heart Association	EBV	Epstein-Barr-Virus
AICD	automatic implanted cardioverter defibrillator	EF	Auswurfraction
ALKK	Arbeitsgemeinschaft leitender kardiologischer Krankenhausärzte	EKG	Elektrokardiographie
AMP	Adenosinmonophosphat	eNOS	endotheliale NO-Synthase
ANP	atrial natriuretic peptide	EPC	endotheliale Progenitorzellen
ASE	Antistreptolysineinheiten	ERK	extracellular regulated protein kinase
ASS	Acetylsalicylsäure	ET	Endothelin
AT	Angiotensin	FACS	fluorescence activated cell sorter
ATG	Antithymozytenglobulin	FADD	FasR assoziiertes Protein mit Todesdomäne
ATP	Adenosintriphosphat	FGF	fibroblast growth factor
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)	FKBP	FK-bindendes Protein
AUF	AU-rich element RNA-binding/degradation factor	GDP	Guanosindiphosphat
BDO	Bund der Organtransplantierten	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
BNP	brain natriuretic peptide	GGPP	Geranylgeranyl-Pyrophosphat
CA	Carboanhydrase	GMP	Guanosinmonophosphat
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat	GP	Glykoprotein
cGMP	zyklisches Guaninmonophosphat	GTP	Guanosintriphosphat
CHI	chronische Herzinsuffizienz	HDL	high-density lipoprotein
CMV	Zytomegalievirus	HFSS	heart failure survival score
CNP	c-type natriuretic peptide	HIF	hypoxia induced factor
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	HIV	human immunodeficiency virus
CSE	Cholesterin-Synthese-Enzym	HMG	humanes Menopausengonadotropin
CT	Computertomographie	HMV	Herzminutenvolumen
CYP	Cytochrom P ₄₅₀	HPLC	high pressure liquid chromatography
DA	Dopamin	HTX	Herztransplantation
DAF	Diaminofluorescein	HZV	Herzzeitvolumen
DAG	Diacylglycerol	IABP	intra-aortic balloon counterpulsation (intraaortale Ballongegenpulsation)
		ICD	implantierbarer Cardioverter Defibrillator

ICE	Interleukin Konversions-Enzym	MOF	multiple organ failure
ICM	ischämische Kardiomyopathie	MOV	Multiorganversagen
IE	internationale Einheiten	mTOR	mammalian target of rapamycin
Ig	Immunglobulin	MV	Mitralklappe
IGF	Insulin-like growth factor	NEP	neutrale Endopeptidase
IL	Interleukin	NFAT	nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase	NF- κ B	nuclear factor-kappa B
INR	International Normalized Ratio	NNH	Nasennebenhöhlen
IP ₃	Inositoltriphosphat	NOS	NO-Synthase
ISA	intrinsische sympathomimetische Aktivität	NPR-A	natriuretic peptide receptor A
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation	NSAID	non steroidal antiinflammatory drugs
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit	NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
IVST	Wanddicke des Septums	NYHA	New York Heart Association, Schweregrade der Herzkrankheiten
IVUS	intravaskulärer Ultraschall	PAF	platelet activating factor
JNK	c-Jun N-terminale Kinase	PAI	plasminogen activator inhibitor
KH	Kohlenhydrate	PAS	periodic acid Schiff
KHK	koronare Herzerkrankung	PCI	perkutane Koronarintervention
KM	Knochenmark	pCPS	percutaneous cardiopulmonary support
LA	linksatrial	PCWP	Pulmonalkapillarenverschlussdruck
LE	Lupus erythematodes	PDE	Phosphodiesterase
LV	linksventrikulär	PEB	Plasmaeiweißbindung
LVAD	linksventrikuläres Assist Device	PFR	frühdiaastolische Füllungs-geschwindigkeit
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck	pHLM	perkutane Herzlungenmaschine
LVEF	linksventrikuläre Auswurf-fraktion	PIP ₂	Phosphatidylinositoldiphosphat
LVID	enddiastolische Dimension des linken Ventrikels	PJRT	permanente junktionale Reentry-Tachykardie
LVIDD	linksventrikulärer interner Durchmesser in Diastole	PKA	Proteinkinase A
LVM	linksventrikuläre Muskelmasse	PKC	Proteinkinase C
LVMI	linksventrikulärer Muskelmas-index	PLB	Phospholamban
MAPK	mitogen-activated proteinkinase	PLC	Phospholipase C
MI	Myokardinfarkt	PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty
MMF	Mycophenolat-Mofetil	PT-LD	posttransplant lymphoproliferative disorder
MMP	Matrix-Metalloproteinasen	PTT	partielle Thromboplastinzeit
MNC	mononukleäre Knochenmark-zellen	PV	pulmonal-venös
MODS	multiple organ dysfunction syndrome	PVR	Lungengefäßwiderstand

PW	pulse-waved	STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
PWT	Wanddicke der Hinterwand	TGF	transforming growth factor
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction (Perfusionsgraduierung)
RAS	Renin-Angiotensin-System	TNF	Tumor necrosis factor
RIP	receptor interacting protein	TRADD	TNFR1 assoziiertes Protein mit Todesdomäne
RWT	relative Wanddicke	TRAF	TNF-Rezeptor assoziierter Faktor 2
SERCA	sarkoendoplasmatic reticulum Calcium-ATPase	VAD	ventricular assist devices
SIRS	systemic inflammatory response syndrome	VEGF	vascular endothelial growth factor
SNP	single nucleotide polymorphism	VF	Vorhofflimmern
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction	VT	ventrikuläre Tachykardie
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography	WE	Wood-Einheiten ($\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$)
SR	sarkoplasmatisches Retikulum	WPW	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
STAT	signal transducers and activators of transcription	β ARK	β -Adrenozeptorkinase

Ursachen der akuten und chronischen Herzinsuffizienz

1

1.1 Herzinsuffizienz – Ein zunehmendes Problem mit belasteter Prognose

E. ERDMANN

Definitionen

Eine gute Definition der Herzinsuffizienz ist schwierig, da es so viele Facetten dieses Symptomenkomplexes gibt, die nicht in ein starres Schema passen. Allgemein akzeptiert ist die Definition: *Unfähigkeit des Herzens, trotz ausreichenden venösen Blutangebots die Bedürfnisse des Organismus zu befriedigen.* Die WHO hat das Syndrom Herzinsuffizienz sowohl physiologisch als auch klinisch definiert. Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten heißt Herzinsuffizienz die Unfähigkeit des Herzens, Blut bzw. Sauerstoff in einem Maße zu transportieren, welches den Bedürfnissen des Organismus gerecht wird. Unter klinischen Gesichtspunkten bedeutet *Herzinsuffizienz, dass dem Symptomenkomplex der Luftnot und der schnellen Ermüdbarkeit eine kardiale Erkrankung als Ursache zugrunde liegt.* Damit erfordert die klinische Diagnosestellung der Herzinsuffizienz den Nachweis einer *kardialen Erkrankung* und gleichzeitig *die typischen Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz.* Dem schließt sich auch die Task Force on Heart Failure der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (Dickstein et al., 2008) an und definiert:

- Herzinsuffizienzsymptome (in Ruhe oder unter Belastung),
- objektivierte kardiale Dysfunktion,
- Ansprechen auf eine Herzinsuffizienztherapie.

Von Milton Packer stammt eine sehr gute, wenn auch etwas ungenaue Definition: „Herzinsuffizienz ist ein komplexes klinisches Syndrom, welches durch eine linksventrikuläre Dysfunktion und neurohumorale Fehlregulationen charakterisiert ist, und dementsprechend einhergeht mit Belastungsintoleranz, Flüssigkeitsretention und verkürzter Lebensdauer.“

Damit kann die Kreislaufinsuffizienz klar von der Herzinsuffizienz abgegrenzt werden. Die Ursachen der Kreislaufinsuffizienz liegen im Bereich des peripheren Gefäßsystems (Vasodilatation bei Sepsis, vasovagale Reaktion) oder des zirkulierenden Blutvolumens (Entblutungsschock, Leber- oder Nierenerkrankung mit Wasserretention).

Ursachen der Herzinsuffizienz

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind primär kardialer Art, man kann sie pathophysiologisch zusammenfassen als Änderung der Vorlast, der Nachlast, der Kontraktilität und der Herzfrequenz (siehe Tab. 1.1-1).

Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz ist zweifellos die koronare Herzkrankung mit konsekutivem Herzmuskelzelluntergang (Z. n. Myokardinfarkt) mit dann mehr oder weniger umschriebener Pumpfunktionsstörung (siehe Abb. 1.1-1). Deutlich seltener sind primäre oder sekundäre Kardiomyopathien mit globaler Einschränkung

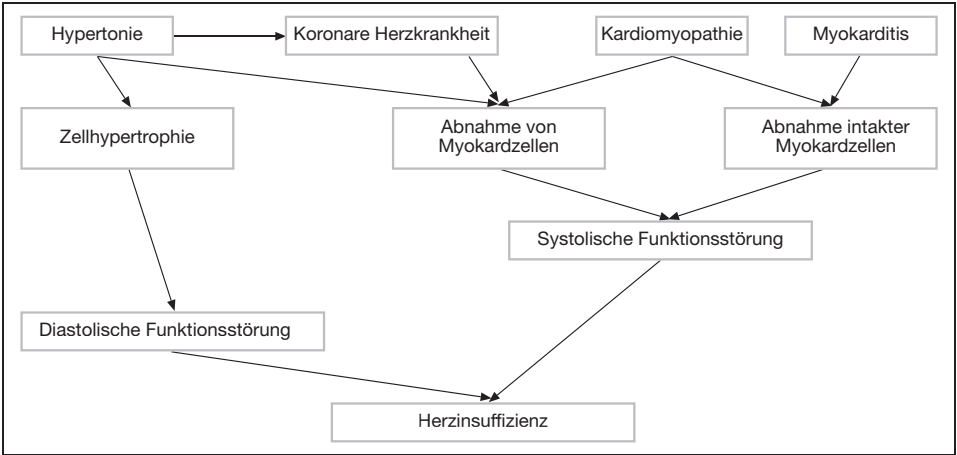


Abb. 1.1-1 Ursachen der Herzinsuffizienz.

Tab. 1.1-1 Pathogenese des Myokardversagens: Einteilung nach herzmuskelmechanischen Gesichtspunkten.

- Veränderung der Vorlast
Volumenbe- und -entlastungen (z.B. Hypervolämie, Aorteninsuffizienz, Mitralsuffizienz; vermindertes venöses Angebot)
- Veränderungen der Nachlast
Druckbe- und -entlastungen (z.B. art. Hypertonie, pulm. Hypertonie, arterioläre Vasodilatation)
- Veränderungen der Kontraktilität
Ischämische Herzkrankung, negativ-inotrop wirkende Pharmaka, Myokarditis
- Veränderungen der Herzfrequenz
Bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (unterhalb und oberhalb der sog. kritischen Herzfrequenz)

der Pumpfunktion, Herzklappenerkrankungen sowie entzündliche oder toxische Ursachen der kardialen Dysfunktion. Eine detailliertere Einteilung nach zellphysiologischen Gesichtspunkten gibt Tabelle 1.1-2 wieder.

Sehr genaue Untersuchungen weisen darauf hin, dass die arterielle Hypertonie wohl die häufigste Ursache der chronischen Linksherzinsuffizienz ist (siehe Tab. 1.1-3). Die chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels führt über eine Hypertrophie zur Steifigkeitszunahme des Herzmuskels mit vorwiegender oder sogar ausschließlicher diastolischer Herzinsuffizienz (siehe Abb. 1.1-2). Nach der Framingham-Studie

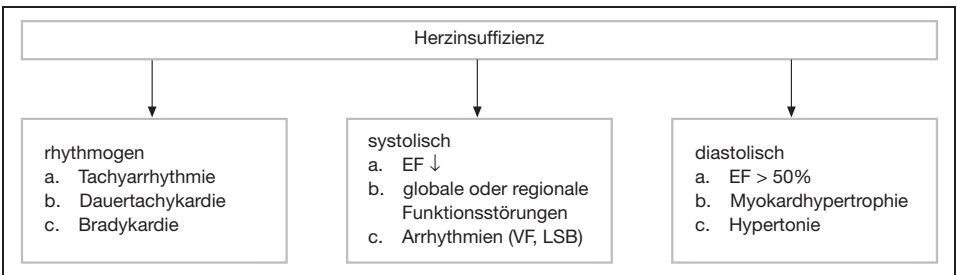


Abb. 1.1-2 Auswirkungen und Formen der Herzinsuffizienz.

Tab. 1.1-2 Pathogenese des Kontraktilitätsversagens: Einteilung nach zellphysiologischen Gesichtspunkten.

- Beeinflussung zellmembranständiger Rezeptoren für Hormone und Pharmaka (z. B. Schilddrüsenhormone, STH, β -Blocker, Glykoside) und des cAMP-Systems
- Beeinflussung der passiven Permeabilität der Zellmembran für Ionen (z. B. Lidocain, Anticholinergika, Calciumantagonisten, Urämiotoxine, Nickel, Saponine, diverse Schlangengifte, Bienen- oder Wespengifte, Bakterientoxine)
- Beeinflussung des aktiven Ionentransports (z. B. Glykoside, Lithium, Kalium)
- Funktionsänderungen des sarkoplasmatischen Retikulums (z. B. durch Senkung der extrazellulären Calciumkonzentration, nach Blockierung der oxidativen Phosphorylierung, nach Freisetzen membranschädigender Enzyme aus Lysosomen, Membranschädigung durch Schlangengifte)
- Störungen der oxidativen Phosphorylierung (O_2 -Mangel, DNP, Oligomycin, Kobalt, Blei, Thallium, CN, CO, Halothan)
- Regulatorische und kontraktile Proteine: Veränderungen der Sarkomeren (z. B. Vorlast): abnormes Myofibrillenwachstum (z. B. hypertrophisch-obstruktive Kardiomyopathie)
- Verminderung der Ca^{2+} -abhängigen ATPase-Aktivität (Azidose, Kobalt, Nickel, Chlorpromazin, Halothan)
- Schädigung der Lysosomen mit Freisetzen lysosomaler Enzyme (Blei, Schlangengifte, Viren)
- Änderungen der Proteinsynthese (Antimetaboliten, Viren, Antiarrhythmika, Alkohol, Diphtherietoxin, andere Bakterientoxine, ionisierende Strahlen)
- Störungen des mitochondrialen ATP-ADP-Transports (durch Autoantikörper, Toxine)

(McKee et al., 1971) war die chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels eindeutig die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz. Natürlich führt die arterielle Hypertonie auch zur koronaren

Tab. 1.1-3 Häufigkeit ätiologischer Faktoren bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz; Daten der Framingham-Studie (32 Jahre).

	Männer [%]	Frauen [%]
Hypertonie*	76,4	79,1
Koronare Herzkrankheit**	45,8	27,4
Rheumatische Herzkrankung	2,4	3,2
Anderer***	11,2	16,8

* RR > 160/95 oder Behandlungspflicht

** Alle klinischen Manifestationen

*** Keine der genannten Ursachen, z. B. Kardiomyopathien

Herzerkrankung und dann sekundär zur systolischen Herzinsuffizienz (siehe Tab. 1.1-3).

Die ventrikuläre Dysfunktion muss nicht auf regionalen Schädigungen mit Pumpfunktionsstörungen beruhen (siehe Abb. 1.1-3 und 1.1-4), sondern kann globaler Art sein (z. B. dilatative Kardiomyopathie) oder bei erhaltener Pumpfunktion auf einer Compliancestörung des meist hypertrophierten Herzmuskels beruhen (siehe Tab. 1.1-4).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Höhe des Blutdrucks unmittelbar mit der Inzidenz einer Herzinsuffizienz korreliert, dabei war das Auftreten der Herzinsuffizienzsymptomatik vor allem bei älteren Patienten ab 75 Jahren zu beobachten (siehe Abb. 1.1-5).

Außerdem ist die linksventrikuläre Hypertrophie allgemein als Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen

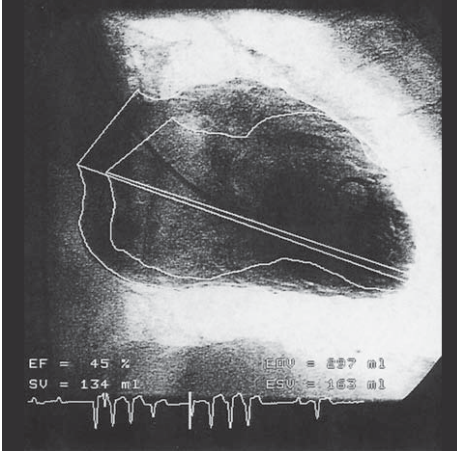


Abb. 1.1-3 Linksentrikuläre Angiographie bei Z. n. Vorderwandinfarkt mit Akinesie der Vorderwandspitzenregion. Die Auswurffraktion ist mit 45 % deutlich erniedrigt, das Schlagvolumen postextrasystolisch normal und das enddiastolische Volumen mit 297 ml erhöht. Dieser linke Ventrikel wird wahrscheinlich zunehmend größer werden und die schon bestehende mittelgradige Herzinsuffizienz verschlechtern.

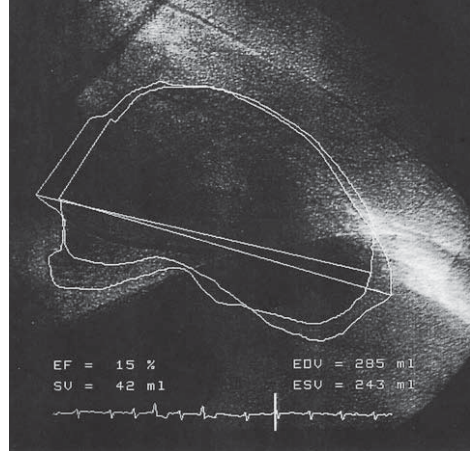


Abb. 1.1-4 Linksentrikuläre Angiographie bei dilatativer Kardiomyopathie. Die äußere Linie gibt das enddiastolische Volumen an, die innere das endsystolische Volumen. Wie man unschwer erkennen kann, ist die Auswurffraktion extrem niedrig. Bei normalem Koronarbefund handelt es sich hier um eine globale Pumpfunktionsstörung, wie sie bei dilatativer Kardiomyopathie typisch ist.

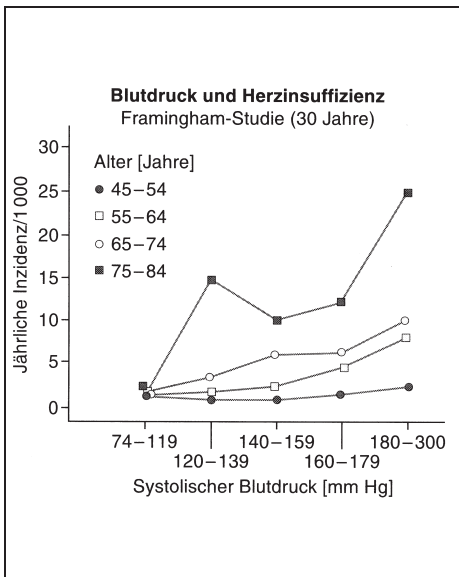


Abb. 1.1-5 Einfluss der Höhe des Blutdruckes auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Daten der Framingham-Studie).

ebenso bekannt wie für eine schlechte Prognose bei bereits bestehender Herzinsuffizienz. Schon die Linksherzhypertrophiezeichen im EKG weisen auf eine 6- bis 18-fache Erhöhung des Risikos der Entwicklung einer manifesten Herzinsuffizienz hin (siehe Abb. 1.1-6). Die

Tab. 1.1-4 Klassifikation der ventrikulären Dysfunktion.

I. „Vorwärts- und Rückwärtsversagen“

- | | |
|-----------------------|--|
| 1. Vorwärtsversagen: | Verminderte EF, erniedrigte Kontraktilität |
| 2. Rückwärtsversagen: | vermehrte Steifigkeit, verminderte Füllung |

II. Systolische- und diastolische Herzinsuffizienz

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Systolische Insuffizienz: | exzentrische Hypertrophie, Abnahme der Muskelmasse |
| 2. Diastolische Insuffizienz: | konzentrische Hypertrophie, asymmetrische Hypertrophie |

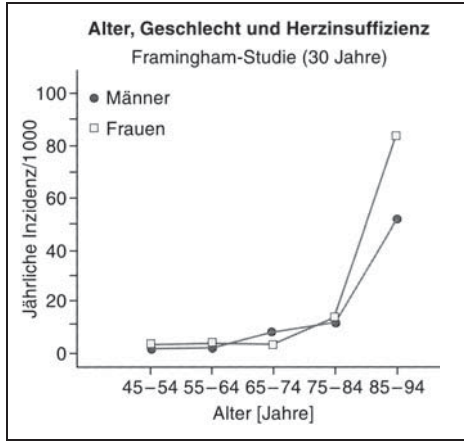
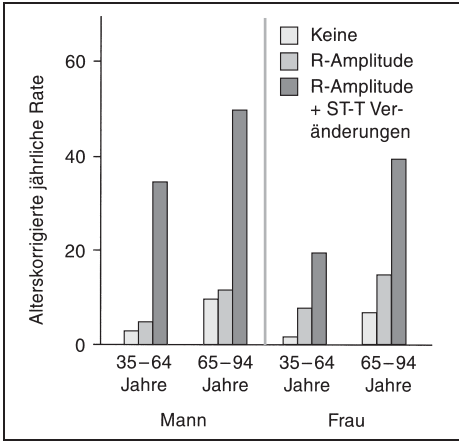


Abb. 1.1-6 Alterskorrigierte jährliche Rate des Auftretens einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Hypertrophiezeichen im EKG und vom Alter der Patienten (Kannel et al., 1987).

Abb. 1.1-8 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Daten der Framingham-Studie).

Höhe der Herzfrequenz korreliert ebenfalls mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (siehe Abb. 1.1-7). Je höher die Ruheherzfrequenz, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine Herzinsuffizienz entwickelt. Außer-

dem korreliert natürlich das Alter mit dem Auftreten der Herzinsuffizienz (siehe Abb. 1.1-8). Die jährliche Inzidenz liegt bei den über 75-Jährigen bei etwa 2-5% und steigt dann mit zunehmendem Alter deutlich an.

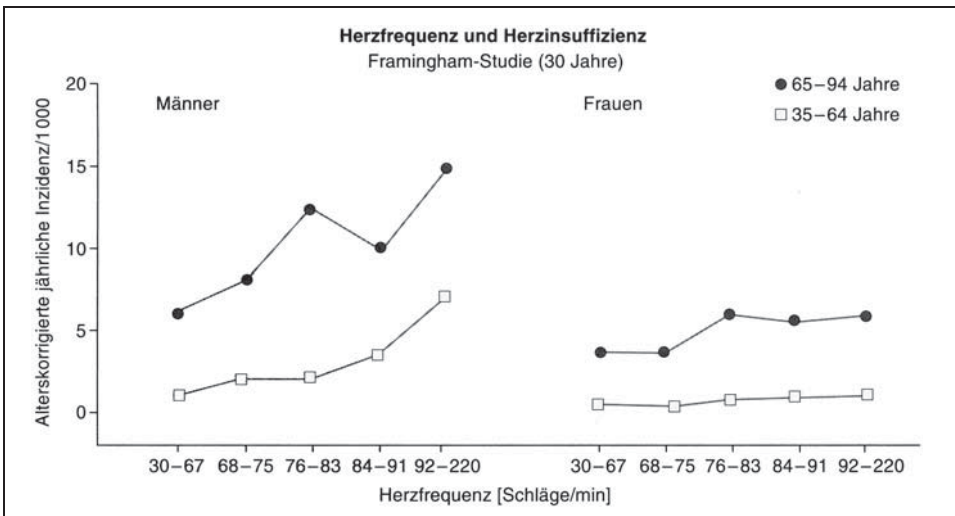


Abb. 1.1-7 Einfluss von Alter und Herzfrequenz auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Daten der Framingham-Studie).

Prognose

Leider hat sich in den vergangenen Jahren die überaus schlechte Prognose der chronischen Linksherzinsuffizienz nicht wesentlich verbessert. Wir müssen unser Augenmerk deutlich mehr auf die Prophylaxe legen. Das bedeutet, dass wir uns intensiver als bisher um die korrekte Therapie der arteriellen Hypertonie, die Prophylaxe der ischämischen Herzerkrankungen und die Verhinderung des Myokardinfarktes kümmern müssen. Ist ein Myokardinfarkt schon eingetreten, muss das Remodelling (die linksventrikuläre Dilatation mit kugelige Umformung des linken Ventrikels) unbedingt verlangsamt werden durch eine adäquate Therapie. Wenn man Therapiestudien zur speziellen Herzinsuffizienzbehandlung betrachtet, so gewinnt man den Eindruck, dass die 1-Jahresletalität bei 7-18% liegt. Epidemiologische Untersuchungen zeigen demgegenüber auch heute noch eine Absterberate von 20-30% pro Jahr (Levy et al., 2002). Eine bewiesenermaßen lebensverlängernde Therapie ist mit den ACE-Inhibitoren und den Betablockern möglich.

Die chronische Herzinsuffizienz ist die häufigste internistische Erkrankung, die zur stationären Aufnahme und Behandlung führt. Aufgrund der Zunahme

älterer Menschen in unserer Gesellschaft wird auch die Zahl Herzinsuffizienter deutlich ansteigen. Außerdem resultiert die heutige erfolgreichere Therapie des akuten Herzinfarktes mit längerem Überleben von Kranken mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion in einer höheren Inzidenz der später auftretenden Herzinsuffizienz. Eine kausale Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist nicht in Sicht. Trotzdem sollte immer wieder darauf hingewiesen werden, dass eine frühzeitige und nach evidence-based-medicine-Kriterien behandelte Herzinsuffizienz eine deutlich bessere Prognose hat – besonders wenn sie engmaschig überwacht wird – als der natürliche Verlauf.

Literatur

- Levy, D. et al.: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* **347**, 1397 (2002).
- McKee, P. A., Castelli, W. P., McNamara, P. M.: The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* **26**, 1441-1446 (1971).
- Dickstein, K. et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Europ Heart J* **29**, 2388-2442 (2008).

1.2 Physiologie und Pathophysiologie der elektromechanischen Kopplung

U. C. HOPPE

Unter der elektromechanischen Kopplung versteht man den Kopplungsmechanismus zwischen der elektrischen Erregung der Herzmuskelzelle und der Kontraktion des Herzens (Bers, 2002). Hierfür ist der „second messenger“ Calcium essenziell. Eine Störung der Calciumhomöostase kann sowohl zu einer kontraktile Dysfunktion als auch zu Arrhythmien führen. Die Kon-

traktion der Herzmuskelzelle ist direkt von der intrazellulären Calciumkonzentration $[Ca^{2+}]_i$ abhängig (Abb. 1.2-1). Das zytosolische Calcium muss während jedes Herzzyklus für die Kontraktion bereitgestellt und nachfolgend wieder aus dem Zytosol entfernt werden. Hierfür haben sowohl der Calciumein- und Calciumausstrom als auch die Calciumbindung bzw. -freisetzung von intra-

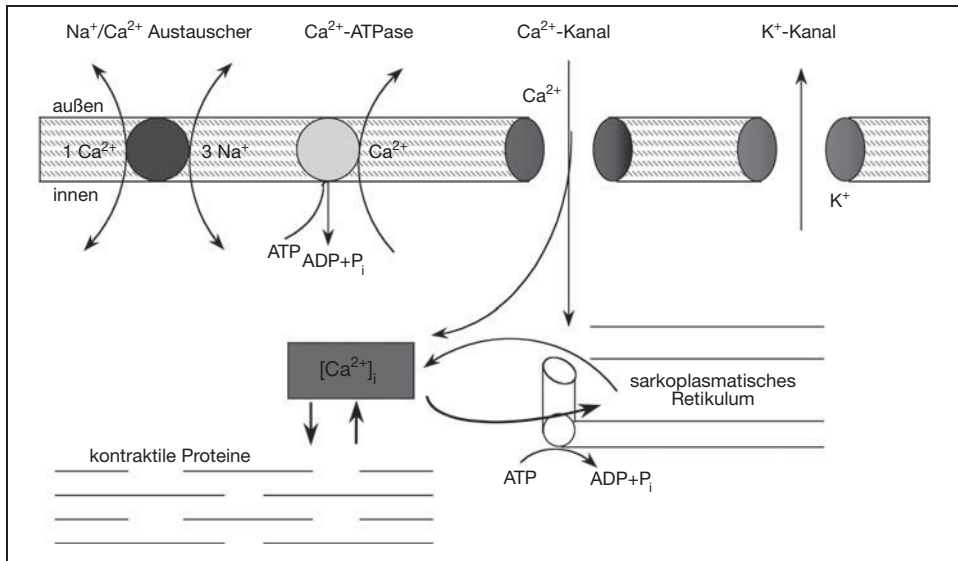


Abb. 1.2-1 Schema der $[Ca^{2+}]_i$ -Homöostase der Herzmuskelzelle. Durch Auslösung eines Aktionspotenzials öffnen sich Ca^{2+} -Kanäle der Zellmembran. Form und Länge des Aktionspotenzials werden wesentlich durch den Ca^{2+} -Strom und durch repolarisierende K^+ -Ströme determiniert. Das einströmende Ca^{2+} triggert als Ca^{2+} -Strom (I_{Ca}) die Öffnung der Ca^{2+} -Freisetzungskanäle des sarkoplasmatischen Retikulums, die durch $[Ca^{2+}]_i$ inaktiviert werden (+/-). Das freigesetzte Ca^{2+} bindet an Troponin C und initiiert so die Kontraktion der Zelle. Die Kinetik des freien $[Ca^{2+}]_i$ wird hierbei wesentlich von der Ca^{2+} -Sensitivität der intrazellulären Pufferproteine beeinflusst. Freies $[Ca^{2+}]_i$ wird von einer ATPase in das sarkoplasmatische Retikulum wieder aufgenommen und durch das Na^+/Ca^{2+} -Austauschsystem gegen aufgenommenes Na^+ über die Zellmembran ausgeschleust. Die membranständige Ca^{2+} -ATPase hat beim Menschen keine quantitative Bedeutung.

zellulären Puffern (z.B. Calmodulin, Troponin C) eine wesentliche Bedeutung (Calciumpuffer ungefähr 100:1).

Calcium-induzierte Calciumfreisetzung

Durch Auslösung des Aktionspotenzials erreicht das Membranpotenzial der Herzmuskelzelle ein Niveau, bei dem sich spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle (L-Typ- Ca^{2+} -Kanal) öffnen. Ionenkanäle wie der Ca^{2+} -Kanal sind spezifische Proteine, die die Zellmembran quer durchspannen und in geöffnetem Zustand selektiv für bestimmte Ionen permeabel sind. Sie weisen in der Regel einen Spannungssensor auf, der bei bestimmten Membranpotenzialen zu einer Konformationsänderung des Proteins führt, das hierdurch für Ionen durchgängig wird. Diese Ionen können dann entlang des elektro-chemischen Gradienten in die Zelle oder aus der Zelle in den Extrazellulärraum strömen. Der Einstrom von Ca^{2+} durch die Ca^{2+} -Kanäle führt über eine Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung zur Ausschüttung von Cal-

cium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) durch die Ryanodinrezeptoren (RyR2) (Abb. 1.2-2). Die L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle befinden sich im Bereich der transversalen Tubuli der Zellmembran. Mehr als 100 Ryanodinrezeptoren sind in größeren Komplexen im sarkoplasmatischen Retikulum in unmittelbarer Nähe von 10-25 Ca^{2+} -Kanälen lokalisiert, sodass ein großer funktioneller Calciumfreisetzungskomplex resultiert, man spricht auch von einem „couplon“ (Abb. 1.2-3) (Bers 2008; Scriven et al., 2000). An die Ryanodinrezeptoren sind mehrere weitere regulatorische Proteine assoziiert. Hierzu zählt beispielsweise das FK-506-Bindungsprotein (FKBP 12.6), welches den Ryanodinrezeptor stabilisiert, die Phosphokinase A, die Phosphatasen 1 und 2A sowie Sorcin (Marx et al., 2000; Meyers et al., 1998). Ein Calciumspark (elementare Ca^{2+} -Freisetzung) stellt die synchrone Aktivierung eines Clusters von etwa 6 bis 20 Ryanodinrezeptoren durch einen L-Typ-Calciumkanal dar (Wier et al., 1994). Während des Aktionspotenzials werden jedoch tausende Calciumsparks

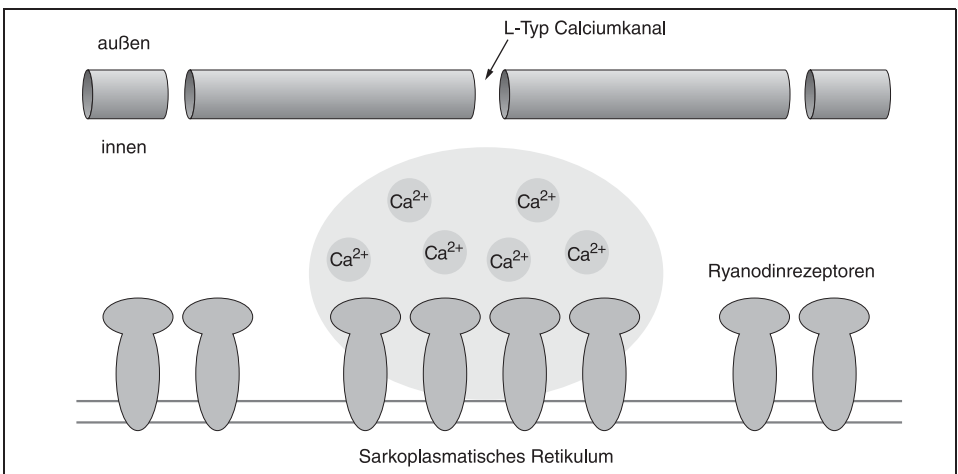


Abb. 1.2-2 Calciuminduzierte Calciumfreisetzung: Calciumspark (lokale Calciumfreisetzung).

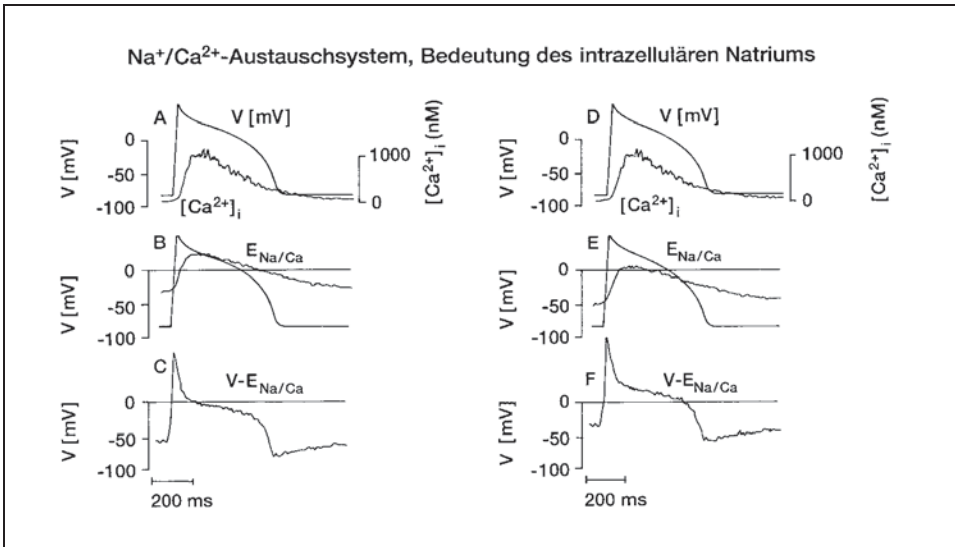


Abb. 1.2-3 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschsystem des Herzens. A, D) Registrierung eines Aktionspotenzials und der parallel hierzu gemessenen intrazellulären $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -Konzentration. B) Gleichgewichtspotenzial des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschsystems. Zugrunde gelegt wurden eine intrazelluläre Na^+ -Konzentration von 8 mMol, eine extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration von 2 mMol und Na^+ -Konzentration von 140 mMol. C) Differenzspannung zwischen Membranpotenzial und Gleichgewichtspotenzial des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschsystems. Ein positiver Ausschlag symbolisiert einen Ca^{2+} -Einstrom über das Austauschsystem. Während des überwiegenden Teils des Aktionspotenzials wird Ca^{2+} aus der Zelle transportiert. E) Gleichgewichtspotenzial bei Annahme einer 10 mMol intrazellulären Na^+ -Konzentration. F) Ca^{2+} fließt während eines deutlich längeren Zeitraums über das System in die Zelle.

induziert, sodass der intrazelluläre Calciumanstieg nicht lokalisiert, sondern uniform in der Zelle erscheint. Ein Calciumeinstrom über den Natriumcalciumaustauscher spielt als Trigger für die Freisetzung des Calciums aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beim Menschen wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle, die Bedeutung unter pathologischen Bedingungen ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Durch die Kombination des Ca^{2+} -Einstroms sowie der sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Freisetzung erhöht sich die intrazelluläre freie Calciumkonzentration. Calcium bindet an das Myofilament Troponin C, welches die weitere Kontraktion der Herzmuskelzelle vermittelt. Nach Calcium-Bindung bindet Troponin C

stärker an Troponin I, zieht hierdurch Troponin I von seiner Actin-Bindungsstelle und ermöglicht Myosin, mit Actin zu interagieren. Diese Querbrückenbildung sensibilisiert Troponin C für Calcium und verstärkt so den Calcium-Effekt auf die Kontraktion. Auch der Frank-Starling-Mechanismus (stärkere Kontraktion bei erhöhter diastolischer Füllung) basiert zum Teil auf einer Erhöhung der Calcium-Sensitivität der Myofilamente, die durch die Sarkomer-Verlängerung vermittelt wird (Fuchs et al., 1996). Der größte Teil dieses $[\text{Ca}^{2+}]_i$ wird beim Menschen aus dem SR freigesetzt, und nur ein geringer Teil ist durch den direkten Einstrom über den Ca^{2+} -Kanal oder das $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauschsystem bedingt (Beuckelmann und Wier,