



Erdmann



Klinische Kardiologie

8. Auflage

Krankheiten des
Herzens, des Kreislaufs
und der herznahen
Gefäße

**Therapie
evidenz-
basiert**

 Springer

Erland Erdmann (Hrsg.)

Klinische Kardiologie

Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße

8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Erland Erdmann (Hrsg.)

Klinische Kardiologie

Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs
und der herznahen Gefäße

8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage

Mit 258 Abbildungen, 185 Tabellen und 98 Übersichten

Professor Dr. Erland Erdmann

Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin
Kerpener Straße 62
50937 Köln

ISBN 978-3-642-16480-4 Springer Medizin Verlag Heidelberg

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

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Springer Medizin Verlag
springer.de

© Springer Medizin Verlag Heidelberg 1975, 1982, 1991, 1996, 2000, 2006, 2009, 2011

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Planung: Hinrich Küster, Heidelberg
Projektmanagement: Kerstin Barton, Heidelberg
Lektorat: Dr. Heike Berger, Hamburg, Dr. Angelika Koggenhorst-Heilig, Leimen, Katharina Sporns, Berlin
Einbandgestaltung und Layout: deblik Berlin, Fotonachweis: photos.com
Satz und Digitalisierung der Abbildungen: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

SPIN: 12682461

Gedruckt auf säurefreiem Papier 2122 – 5 4 3 2 1 0

Meinem Lehrer der Inneren Medizin,

Herrn Professor Dr. med. Gerhard Riecker,

gewidmet, der die »Klinische Kardiologie« 1975 begründete und dem
ich die Freude an wissenschaftlicher Arbeit verdanke.

Vorwort zur 8. Auflage

Als der Springer Verlag uns bat, die mittlerweile 8. Auflage der 1975 von Gerhard Riecker begründeten *Klinischen Kardiologie* zu verfassen, hatten wir nach langer, sehr kritischer Diskussion versucht, eine den heutigen Erfordernissen entsprechende Neuauflage zu konzipieren (siehe unten stehendes Vorwort zur 7. Auflage). Wider Erwarten hat sich diese, dann durch rigorose Kürzungen ausgezeichnete Konzeption so bewährt, dass der Springer Verlag im Mai 2010 bereits »ausverkauft« meldete. Dicke Bücher mit enzyklopädischer Intention verlieren heute offensichtlich das Interesse der Leser zugunsten aktueller, übersichtlicher und auf das Wesentliche beschränkter und damit wieder verschlankter Werke. Deshalb war es also nun notwendig – wie ursprünglich auch erhofft – bereits nach zwei Jahren eine aktualisierte und den neuen internationalen Leitlinien entsprechende 8. Auflage herauszubringen. Erneut weisen die Autoren darauf hin, dass das Fehlen vieler, für Spezialisten durchaus interessanter Details bei der allgemeinen Verfügbarkeit des Internets bewusst in Kauf genommen wurde. Es erscheint uns wichtiger, das wirklich notwendige kardiologische Facharztwissen in leicht lesbarer Form, mit entsprechenden Hinweisen auf die weiterführende Literatur, kompakt darzustellen. Wir danken den vielen Lesern, die uns mit Kritik und Lob auf diesem Wege geholfen haben.

Köln, im Frühjahr 2011
Erland Erdmann
für die Autoren

Vorwort zur 7. Auflage

Als Gerhard Riecker die erste Auflage der *Klinischen Kardiologie* 1975 herausgab, umfasste das Werk auf 455 Seiten alle damals bekannten kardiologischen Untersuchungsmethoden und Herzkrankheiten. Die Grundlagen der Echokardiographie wurden auf weniger als einer Seite beschrieben, da diese heute wohl wichtigste Untersuchungsmethode damals noch in den Kinderschuhen steckte. Hingegen erhielt die Sphygmographie, heute mehr oder weniger obsolet, fast vier Druckseiten. Die Thrombolysetherapie beim akuten Herzinfarkt hatte gerade erst begonnen. Der unglaubliche Wissenszuwachs der letzten 40 Jahre gerade in der inneren Medizin und besonders in der Kardiologie machte jetzt schon wieder eine Neuauflage dieses Standardbuches, die siebte (!), notwendig. Schweren Herzens entschlossen wir uns erneut, alle für eine gute Diagnostik eigentlich so wesentlichen Untersuchungsmethoden fortzulassen bzw. nur indikationsentsprechend zu erwähnen. Hier soll auf die vielen guten Lehrbücher der Elektrokardiographie, der Echokardiographie oder der Herzkatheteruntersuchungen verwiesen werden. Trotz aller Kürzungsversuche der Autoren ist das Buch nicht viel dünner geworden. Manches eigentlich interessante kardiovaskuläre Wissen musste der übersichtlichen Lesbarkeit wegen dem unbarmherzigen Kürzungsrotstift zum Opfer fallen. Deshalb wurde auch weitgehend auf die Auflistung der Originalliteratur verzichtet. Stattdessen wurden die entsprechenden Guidelines/Leitlinien aufgeführt. Tatsächlich ist im Google-Zeitalter und bei der heutigen ubiquitären Internetverfügbarkeit ein »Handbuch« wohl nicht mehr notwendig. Seltene Syndrome und Krankheiten, ebenso wie die international akzeptierten Leitlinien sind über den Internetzugang besser und in der Regel auch aktueller abrufbar. Trotzdem bleibt aus unserer Sicht das gedruckte wesentliche kardiologische Facharztwissen für den schnellen täglichen Zugriff wertvoll. Mögen unsere Leser das ebenso sehen!

Köln, im Sommer 2008
Erland Erdmann
für die Autoren

Inhaltsübersicht

1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung	C.A. Schneider	1
2	Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom	F.M. Baer, S. Rosenkranz	13
3	Rhythmusstörungen des Herzens	U.C. Hoppe	73
4	Akute Herzinsuffizienz und Lungenödem	M. Flesch	113
5	Chronische Herzinsuffizienz	U.C. Hoppe, E. Erdmann	123
6	Schock	U. Müller-Werdan, M. Buerke, S. Nuding, R. Prondzinsky, H. Loppnow, H. Ebel, K. Werdan	181
7	Arterielle Hypertonie	F.M. Baer	251
8	Orthostatische Hypotonie	W. von Scheidt	267
9	Synkope	W. von Scheidt	275
10	Lungenembolie und akutes Cor pulmonale	S. Rosenkranz	287
11	Pulmonale Hypertonie	S. Rosenkranz	309
12	Kardiomyopathien	H. Kilter, M. Böhm	335
13	Rheumatisches Fieber und rheumatische Herzerkrankung	R. Pfister	357
14	Immunologische Herzerkrankungen	C. Zobel	363
15	Erregerbedingte Endokarditiden	M. Flesch	373
16	Virale Myokarditis	H. Reuter	381
17	Erkrankungen des Perikards	K. La Rosée, F.M. Baer	393
18	Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter	K. Brockmeier, U.C. Hoppe	405
19	Erworbene Herzklappenfehler	M. Flesch	425
20	Erkrankungen der thorakalen Aorta	C.A. Schneider, D. Beuckelmann	453
21	Kardiale und perikardiale Tumoren	U.C. Hoppe, E. Erdmann	461
22	Schwangerschaft und Herzerkrankungen	U. Laufs, M. Böhm	467
23	Das Herz im Alter	M. Kindermann, M. Böhm	481
24	Kardiale perioperative Risikobeurteilung	C. Maack, B. Cremers, M. Böhm	493
25	Kardiales Trauma	U.C. Hoppe, E. Erdmann	505
26	Funktionelle Herzbeschwerden	D. Skowasch, G. Nickenig	511
27	Seltene Herzerkrankungen	K. Frank	517
28	Herztransplantation	J. Müller-Ehmsen	527
29	Begutachtung in der Kardiologie	C.A. Schneider, F.M. Baer	543
30	Diabetes und Herz	R. Pfister, C.A. Schneider	553
31	Niere und Herz	V. Burst, J. Müller-Ehmsen	559
32	Herz und Sport	H. ten Freyhaus, S. Rosenkranz	565
33	Komplementäre Therapie bei Herzerkrankungen	C.A. Schneider	577
34	Regeneration bei Herzerkrankungen	J. Müller-Ehmsen	579

Inhaltsverzeichnis

1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung	1	5.6	Medikamentöse Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz	150
	<i>C.A. Schneider</i>		5.7	Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz	168
1.1	Hierarchie der kardiovaskulären Risikofaktoren	1	5.8	Elektrostimulation	170
1.2	Klasse-I-Risikofaktoren	2	5.9	Mechanische Kreislaufunterstützung	172
1.3	Klasse-II-Risikofaktoren	4	5.10	Operative Verfahren	174
1.4	Klasse-III-Risikofaktoren	8		Literatur/Leitlinien	178
1.5	Klasse-IV-Risikofaktoren	10	6	Schock	181
	Literatur	11		<i>U. Müller-Werdan, M. Buerke, S. Nuding, R. Prondzinsky, H. Loppnow, H. Ebel, K. Werdan</i>	
2	Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom	13	6.1	Schockdefinitionen	181
	<i>F.M. Baer, S. Rosenkranz</i>		6.2	Pathophysiologie des Schocks	187
2.1	Anatomie, Epidemiologie und Pathogenese der koronaren Herzkrankheit	13	6.3	Diagnostik und Monitoring des Schocks	198
2.2	Klinische Symptome und Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit	19	6.4	Therapieprinzipien bei Schock	203
2.3	Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit	29	6.5	Multiorgan-dysfunktionssyndrom	221
2.4	Akutes Koronarsyndrom	44	6.6	Spezifische Schockformen	225
2.5	Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungsinfarkts	48		Literatur	246
2.6	ST-Hebungs-Infarkt	56	7	Arterielle Hypertonie	251
2.7	Risikostratifikation und präventive Maßnahmen	67		<i>F.M. Baer</i>	
	Literatur	70	7.1	Definition und Klassifikation	251
3	Rhythmusstörungen des Herzens	73	7.2	Epidemiologie	252
	<i>U. C. Hoppe</i>		7.3	Pathophysiologie	252
3.1	Elektrophysiologische Grundlagen	73	7.4	Formen	252
3.2	Prinzipien der Therapie	77	7.5	Diagnostik	253
3.3	Bradykarde Rhythmusstörungen	84	7.6	Therapieindikation und kardiovaskuläres Risiko	255
3.4	Supraventrikuläre Tachykardien	91	7.7	Auswahl der Antihypertensiva	259
3.5	Ventrikuläre Tachykardien (VT)/plötzlicher Herztod	103	7.8	Differenzialtherapeutische Aspekte	261
	Literatur/Leitlinien	110	7.9	Langzeitbetreuung und Therapie begleitender Risikofaktoren	264
4	Akute Herzinsuffizienz und Lungenödem	113	7.10	Pharmakoökonomische Aspekte	264
	<i>M. Flesch</i>			Literatur	264
4.1	Pathophysiologie	113	8	Orthostatische Hypotonie	267
4.2	Ätiologie	113		<i>W. von Scheidt</i>	
4.3	Prognose	113	8.1	Mechanismen der Kreislaufregulation	267
4.4	Einteilung der akuten Herzinsuffizienz	114	8.2	Formen der orthostatischen Hypotonie	267
4.5	Klinische Symptome der akuten Herzinsuffizienz	115	8.3	Diagnostik	269
4.6	Spezielle Diagnostik	115	8.4	Therapie	270
4.7	Therapie	117	8.5	Prognose	273
4.8	Zusammenfassung	121		Literatur	273
	Literatur	121	9	Synkope	275
5	Chronische Herzinsuffizienz	123		<i>W. von Scheidt</i>	
	<i>U. C. Hoppe, E. Erdmann</i>		9.1	Bedeutung und Einteilung	275
5.1	Definition und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz	123	9.2	Diagnostik	277
5.2	Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz	125	9.3	Therapie der neurokardiogenen und anderer vasovagaler Synkopen	283
5.3	Klinik und Symptomatologie der chronischen Herzinsuffizienz	140	9.4	Prognose	285
5.4	Diagnose und Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz	142		Literatur	285
5.5	Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	148	10	Lungenembolie und akutes Cor pulmonale	287
				<i>S. Rosenkranz</i>	
			10.1	Epidemiologie	287
			10.2	Risikofaktoren	288

10.3	Pathophysiologische Konsequenzen der Lungenembolie	291	15.5	Nachsorge bei ausgeheilter Endokarditis	379
10.4	Klinisches Erscheinungsbild	293	15.6	Prävention der Endokarditis	379
10.5	Diagnostik	294		Zusammenfassung	380
10.6	Therapie	300		Literatur	380
10.7	Differenzialtherapie	305	16 Virale Myokarditis		381
10.8	Lungeninfarkt	306		<i>H. Reuter</i>	
10.9	Besondere Formen der Lungenembolie	306	16.1	Ätiologie	381
10.10	Prophylaxe der Lungenembolie	306	16.2	Pathogenese	382
	Literatur	307	16.3	Pathogenese am Beispiel einzelner viraler Erreger	382
11 Pulmonale Hypertonie		309	16.4	Klinische Symptome	383
	<i>Stephan Rosenkranz</i>		16.5	Diagnostik	384
11.1	Ätiologische Klassifikation und Definitionen	309	16.6	Therapie	389
11.2	Normale pulmonale Zirkulation	310		Literatur	390
11.3	Pathobiologie der pulmonalen Hypertonie	312	17 Erkrankungen des Perikards		393
11.4	Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	313		<i>K. La Rosée, F. M. Baer</i>	
11.5	Pulmonale Hypertonie – Klinisches Erscheinungsbild	317	17.1	Akute Perikarditis	393
11.6	Diagnostisches Vorgehen bei pulmonaler Hypertonie	318	17.2	Perikarderguss und Perikardtampnade	395
11.7	Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie	322	17.3	Pericarditis constrictiva	399
11.8	Andere Formen der pulmonalen Hypertonie	326		Literatur	403
11.9	Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)	331	18 Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter		405
	Literatur	332		<i>K. Brockmeier, U. C. Hoppe</i>	
12 Kardiomyopathien		335	18.1	Ventrikelseptumdefekt (VSD)	406
	<i>H. Kilter, M. Böhm</i>		18.2	Vorhofseptumdefekt (ASD)	408
12.1	Dilatative Kardiomyopathie	335	18.3	Valvuläre Pulmonalstenose	411
12.2	Hypertrophe Kardiomyopathie	337	18.4	Persistierender Ductus arteriosus (PDA)	412
12.3	Restriktive Kardiomyopathie	342	18.5	Aortenisthmusstenose (CoA)	413
12.4	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	347	18.6	Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)	415
12.5	Endokrin bedingte Kardiomyopathien	348	18.7	Fallot-Tetralogie	416
12.6	Toxische Kardiomyopathien	351	18.8	Transposition der großen Arterien	418
12.7	Sonstige Kardiomyopathien	353	18.9	Funktionell univentrikuläre Herz-Kreislauf-Verhältnisse (sog. Fontan-Zirkulation)	421
	Literatur	354	18.10	Eisenmenger-Reaktion	423
13 Rheumatisches Fieber und rheumatische Herzerkrankung		357		Internetadressen	424
	<i>R. Pfister</i>			Weiterführende Literatur.	424
13.1	Epidemiologie	357	19 Erworbene Herzklappenfehler		425
13.2	Pathogenese	357		<i>M. Fleisch</i>	
13.3	Diagnostik	358	19.1	Mitralstenose	425
13.4	Therapie	360	19.2	Mitralinsuffizienz	429
13.5	Prävention	360	19.3	Mitralklappenprolapse-syndrom	433
	Literatur	361	19.4	Aortenstenose	436
14 Immunologische Herzerkrankungen		363	19.5	Aorteninsuffizienz	441
	<i>C. Zobel</i>		19.6	Trikuspidalklappenstenose	444
14.1	Ätiologie und Pathophysiologie	363	19.7	Trikuspidalklappeninsuffizienz	446
14.2	Rheumatische Herzerkrankungen	363	19.8	Pulmonalstenose	448
14.3	Restriktive und infiltrative Kardiomyopathien	370	19.9	Pulmonalklappeninsuffizienz	448
14.4	Reaktive Herzerkrankungen	371	19.10	Prothetischer Herzklappenersatz	449
	Literatur	372		Literatur	451
15 Erregerbedingte Endokarditiden		373	20 Erkrankungen der thorakalen Aorta		453
	<i>M. Fleisch</i>			<i>C. A. Schneider, D. Beuckelmann</i>	
15.1	Diagnostik	373	20.1	Akutes dissezierendes Aortenaneurysma	453
15.2	Antimikrobielle Therapie	374	20.2	Chronisches thorakales Aortenaneurysma	457
15.3	Operative Therapie der Endokarditis	378	20.3	Entzündliche Erkrankungen der Aorta	458
15.4	Antikoagulation	379		Literatur	459

21 Kardiale und perikardiale Tumoren	461	26 Funktionelle Herzbeschwerden	511
<i>U. C. Hoppe, E. Erdmann</i>		<i>D. Skowasch, G. Nickenig</i>	
21.1 Primäre benigne Tumoren	461	26.1 Definition	511
21.2 Primäre maligne Tumoren	462	26.2 Funktionelle Herzbeschwerden bei somatischer Grunderkrankung	511
21.3 Sekundäre maligne Tumoren	463	26.3 Extrakardiale Erkrankungen	513
21.4 Klinische Symptome	464	26.4 Funktionelle Herzbeschwerden ohne somatische Grunderkrankung	513
21.5 Diagnostik	464	Literatur	515
21.6 Therapie und Prognose	466		
Literatur	466		
22 Schwangerschaft und Herzerkrankungen	467	27 Seltene Herzerkrankungen	517
<i>U. Laufs, M. Böhm</i>		<i>Konrad F. Frank</i>	
22.1 Hämodynamische Veränderungen in der Schwangerschaft	467	27.1 Seltene Kardiomyopathien und Myokarditiden	517
22.2 Risikobeurteilung und Kontraindikationen für eine Schwangerschaft	468	27.2 Kardiale Mitbeteiligung bei Infektionserkrankungen . .	519
22.3 Diagnostische Maßnahmen	471	27.3 Kardiale Manifestation bei neurologischen Erkrankungen	522
22.4 Erworbene Klappenfehler	471	27.4 Seltene angeborene Syndrome mit kardialer Beteiligung	524
22.5 Kardiomyopathien	473	Literatur	526
22.6 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz in der Schwangerschaft	474	28 Herztransplantation	527
22.7 Arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft	474	<i>J. Müller-Ehmsen</i>	
22.8 Koronare Herzkrankheit	476	28.1 Evaluation vor Herztransplantation	527
22.9 Herzrhythmusstörungen	476	28.2 Das transplantierte Herz	531
22.10 Thromboembolieprophylaxe und Antikoagulation in der Schwangerschaft	477	28.3 Immunsuppression	531
Literatur	479	28.4 Komplikationen	534
		28.5 Lebensqualität nach Herztransplantation	541
		Literatur	541
23 Das Herz im Alter	481	29 Begutachtung in der Kardiologie	543
<i>M. Kindermann, M. Böhm</i>		<i>C. A. Schneider, F. M. Baer</i>	
23.1 Alterungsprozess und körperliche Leistungsfähigkeit . .	481	29.1 Rechtsgrundlagen der gutachtlichen Tätigkeit	543
23.2 Morphologische und funktionelle Veränderungen von Herz, Gefäßen und Skelettmuskulatur	482	29.2 Aufgaben und Pflichten des Gutachters	544
23.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Alter	486	29.3 Mitwirkungspflicht des Leistungsberechtigten	544
23.4 Das Altersherz als Krankheitsbegriff	489	29.4 Sozialversicherungsspezifische Grundbegriffe der gutachterlichen Tätigkeit	544
Literatur	490	29.5 Gesamtminderung der Erwerbsfähigkeit/Grad der Behinderung	547
		29.6 Schwerbehinderung	547
		29.7 Kausalitätsbegriff in Unfallversicherung und sozialem Entschädigungsrecht	548
		29.8 Form und Inhalt des kardiologischen Gutachtens	548
		29.9 Gutachterliche kardiologische Untersuchung	549
		29.10 Beurteilung	551
		Literatur	552
24 Kardiale perioperative Risikobeurteilung	493	30 Diabetes und Herz	553
<i>C. Maack, B. Cremers, M. Böhm</i>		<i>R. Pfister, C. A. Schneider</i>	
24.1 Wirtschaftliche und prognostische Aspekte	493	30.1 Stabile koronare Herzerkrankung	553
24.2 Risikoevaluation	493	30.2 Akutes Koronarsyndrom	554
24.3 Diagnostik	496	30.3 Chronische Herzinsuffizienz	555
24.4 Therapeutische Optionen	498	30.4 Diabetische Kardiomyopathie	555
24.5 Praktisches Vorgehen zur perioperativen Risikoevaluierung und -reduktion	503	Literatur	556
Literatur	504		
25 Kardiales Trauma	505	31 Niere und Herz	559
<i>U. C. Hoppe, E. Erdmann</i>		<i>V. Burst, J. Müller-Ehmsen</i>	
25.1 Ätiologie und Pathogenese	505	31.1 Nierenfunktion bei Herzerkrankungen	559
25.2 Morphologie und Symptomatik	505	31.2 Sonstige renale Komplikationen aus kardiologischer Sicht	560
25.3 Klinische Symptome	507	31.3 Weitere renal bedingte Herzerkrankungen	562
25.4 Diagnostik	507	Literatur	563
25.5 Therapie	508		
25.6 Verlauf und Prognose	508		
25.7 Elektrotrauma	508		
Literatur	509		

32 Herz und Sport	565	34 Regeneration bei Herzerkrankungen	579
<i>H. ten Freyhaus, S. Rosenkranz</i>		<i>J. Müller-Ehmsen</i>	
32.1 Plötzlicher Herztod bei Sportlern	565	34.1 Zelltherapie zur Myokardregeneration	579
32.2 Myokardiale Veränderungen bei Sportlern (»Sportherz«)	567	34.2 Tissue engineering	582
32.3 Screening von Sportlern vor Teilnahme am Leistungssport	569	Zusammenfassung	582
32.4 Sport bei kardiovaskulären Erkrankungen	570	Literatur	583
Literatur	576	Zeittafel zur Geschichte der Kardiologie	585
33 Komplementäre Therapie bei Herzerkrankungen	577	Umrechnungstabelle zwischen SI-Einheiten und konventionellen Einheiten der am häufigsten verwendeten Laborparameter	587
<i>C. A. Schneider</i>		Sachverzeichnis	591
33.1 Methodik und Datenlage	577	Medikamentenverzeichnis	605
33.2 Herzinsuffizienz	577		
33.3 Arterielle Hypertonie	578		
33.4 Koronare Herzerkrankung	578		
Literatur	578		

Mitarbeiterverzeichnis

Baer, F.M., Prof. Dr. med.
Medizinische Klinik
St. Antonius Krankenhaus
Schillerstr. 23, 50968 Köln

Beuckelmann, D., Prof. Dr. med.
Interne Klinik Dr. Argirov
Münchener Straße 23-29, 82335 Berg

Böhm, M., Prof. Dr. med.
Klinik und Poliklinik
für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Brockmeier, K., Prof. Dr. med.
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50924 Köln

Bürke, M., Priv.-Doz. Dr. med.
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin III, Universitätsklinikum
der Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40,
06097 Halle (Saale)

Burst, V., Dr. med.
Klinik IV für Innere Medizin
Nephrologie und Allgemeine
Innere Medizin
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Cremers, B., Dr. med.
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Diedrichs, H., Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Erdmann, E., Prof. Dr. med.
Innere Medizin (Kardiologie, Angiologie)
Pneumologie, Internist. Intensivmedizin)
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Flesch, M., Prof. Dr. med.
Marienkrankenhaus Soest
Widumgasse 5, 59494 Soest

Frank, K., Priv.-Doz. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Hoppe, U.C., Prof. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Kilter, H., Dr. med.
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Kindermann, M., Priv.-Doz. Dr. med.
Caritasklinik St. Theresia
Rheinstr. 2, 66113 Saarbrücken

La Rosée, K., Dr. med.
Kardiologische Gemeinschaftspraxis
Baumschulallee 1, 53115 Bonn

Laufs, U., Prof. Dr. med.
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Loppnow, H., Priv.-Doz. Dr. med.
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin III, Universitätsklinikum
der Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40, 06097 Halle (Saale)

Maack, C., Dr. med.
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar

Müller-Ehmsen, J., Priv.-Doz. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Müller-Werdan, U., Prof. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40, 06097 Halle (Saale)

Nickenig, G., Prof. Dr. med.
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

Pfister, R., Priv.-Doz. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Reuter, H., Priv.-Doz. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Rosenkranz, S., Priv.-Doz. Dr.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Ruß, M., Dr. med.
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin III, Universitätsklinikum
der Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40,
06097 Halle (Saale)

Scheidt von, W., Prof. Dr. med.
Medizinische Klinik I
Klinikum Augsburg
Stenglin Straße 1, 85156 Augsburg

Schmidt, H., Dr. med.
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin III, Universitätsklinikum
der Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40,
06097 Halle (Saale)

Schneider, C.A., Prof. Dr. med.
Pan-Klinik
Klinikum der Universität zu Köln
Zeppelinstr. 1, 50667 Köln

Skowasch, D., Priv.-Doz. Dr. med.
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn

Söffker, G., Dr. med.
Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin III, Universitätsklinikum
der Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40,
06097 Halle (Saale)

ten Freyhaus, H., Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Werdan, K., Prof. Dr. med.
Klinik für Innere Medizin III
Martin-Luther-Universität
Ernst-Grube-Straße 40,
06097 Halle (Saale)

Zobel, C., Priv.-Doz. Dr. med.
Klinik III für Innere Medizin
Klinikum der Universität zu Köln
Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Abkürzungsverzeichnis

AAI	atrial inhibierte Stimulation	ASS	Azetylsalizylsäure
ABDM	ambulante 24-h-Blutdruckmessung	AT	Angiotensin
ABG	»arterial blood gas«	ATG	Antithymozytenglobulin
ACB	»coronary artery bypass« (aortokoronarer Bypass)	ATP	Adenosinriphosphat
ACC	American College of Cardiology	AUC	»Area under the curve«
ACD-CPR	aktive Kompressions-Dekompressions-Pumpe (»active compression-decompression cardio-pulmonary resuscitation«)	AV	atrioventrikulär
		AVNRT	»atrioventricular nodal reentry« (AV-Knoten-Reentrytachykardie)
ACE	»angiotensin-converting enzyme« (Angiotensinkonversionsenzym)	AVSD	atrioventrikulärer Septumdefekt
ACE-I	Angiotensin-converting-Enzym-I	BAG	Bundesarbeitsgericht
ACh	Azetylcholin	BAS	Ballonatrioseptostomie
ACLA	Antikardiolipinantikörper	bFGF	»basic fibroblast growth factor«
ACR	American College of Rheumatology	BiVAD	biventrikulärer Assist-Device
Acre	kardiales Aktin	BLS	»basic life support«
ACS	akutes Koronarsyndrom	BMI	Body-Mass-Index
ACT	»activated clotting time«	BMPR2	»bone morphogenic protein receptor 2«
ACTC	kardiales Aktin	BMS	»bare metal stents«
ACTH	»adrenocorticotropic hormone«	BNP	»brain natriuretic peptide«
ACVB	aortokoronarer Venen-Bypass	BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group
ADH	Vasopressin, antidiuretische Hormon	BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
ADP	Adenosindiphosphat	BSG	Bundessozialgericht
AGE	»advanced glycosylation endproducts«	BVG	Bundesversorgungsgesetz
AH	Atrium-His	CAB	koronararterielle Bypass-Operation
AHA	American Heart Association	CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
AICD	automatischer, implantierbarer Defibrillator (Kardioverter)	cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Aids	»acquired immune deficiency syndrome«	cANCA	antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
ALKK	Arbeitsgemeinschaft leitender Krankenhaus-kardiologen	CAR	Coxsackie-und-Adenovirus-Rezeptor
		CARS	»compensatory antiinflammatory response syndrome«
All	»acute lung injury«	CCM	»cardiac contractility modulation« (kardiale Kontraktilitätsmodulation)
AMI	»acute myocardial infarction«	CCS	Canadian Cardiovascular Society
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase	CC-TGA	kongenital korrigierte Transposition großer Arterien
ANA	antinukleäre Antikörper	CCU	Coronary Care Unit
ANCA	Antizentromerantikörper	CDF	»cardiodepressant factor(s)«
ANF	atrialer natriuretischer Faktor	cGMP	zyklisches GMP
ANP	atriales natriuretisches Peptid	cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
ANS	autonomes Nervensystem	CK	Kreatinkinase
ANV	akutes Nierenversagen	CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
AP	alkalische Phosphatase	CMV	Zytomegalieviren
APAH	assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie	CMV	»controlled mechanical ventilation«
APC	aktiviertes Protein C	CoA	Aortenisthmusstenose (Coarctatio aortae)
AP1	Activator-Protein 1	COLD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
APSAC	anisoylierter Plasminogen-Streptokinase Aktivator-Komplex	COPD	»chronic obstructive pulmonary disease« (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	CPAP	kontinuierlich positiver Überdruck
ARDS	»acute respiratory distress syndrome«	CPB	kardiopulmonaler Bypass
ARVC	»arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy« (arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie)	Cpi	»cardiac power index«
		Cpo	»cardiac power output«
ARVCM	»arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy« (arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie)	CPR	kardiopulmonale Reanimation
		CPVT	»catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia« (katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie)
ARVD	»arrhythmogenic right ventricular dysplasia« (arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie)	CRP	C-reaktives Protein
ASD	»atrial septal defect« (Vorhofseptumdefekt) ASD I: Primumtyp; ASD II: Sekundumtyp	CRT	»cardiac resynchronization therapy« (kardiale Resynchronisationstherapie)

XVIII Abkürzungsverzeichnis

CSE-Hemmer	HMG-CoA-Reduktaseinhibitor	FDG-PET	»positron emission tomography-fluorodesoxyglucose imaging« (Positronen-Emissions-Tomographie mit ¹⁸ F-markierter Fluorodesoxyglukose)
CSF	»colony stimulating factor«		
CSNRT	korrigierte Sinusknotenerholungszeit (abzgl. SCL)		
CTEPH	»chronic thromboembolic pulmonary hypertension« (pulmonale Hypertonie bei chronisch thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen)	FEV ₁	»forced expiratory volume in one second« (Einsekundenatemkapazität)
	Kardiotokographie	FFP	»fresh frozen plasma«
CTG		FGF	Fibroblastenwachstumsfaktoren
cTnT, cTnI		FHC	familiäre hypertrophe Kardiomyopathie
cTnT, cTnI	kardiales Troponin T bzw. I	FPAH	familiäre pulmonalerterielle Hypertonie
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration	FP-Technik	First-pass-Technik
CX	A. circumflexa	FS	»fractional shortening« (beim UKG)
DAF	»decay accelerating factor«	FTHA	Fluoro-6-Thia-Heptadekansäure
DAG	dystrophinassoziiertes Glykoprotein	GdB	Grad der Behinderung
DAP	dystrophinassoziertes Protein	Gd-DTP	Gadoliniumdiethylentriaminpentaessigsäure
DASH	»dietary approaches to stop hypertension«	GEDV	Gesamtenddiastolisches Volumen
DCA	direktionale Atherektomie	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
DCM	dilatative Kardiomyopathie	GH	Wachstumshormon
DES	»drug eluting stent«	GH-BP	GH-bindendes Protein
DIC	disseminierte intravaskuläre Gerinnung	G _{Ia}	G-Protein-Untereinheit α
DLCO	»carbon monoxide lung diffusion capacity« (Diffusionskapazität der Lungen für Kohlenmonoxid)	GLUT1	Glukosecarrier
		GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
		GP IIb	Glykoprotein IIb
DORV	»double outlet right ventricle«	G-Protein	guaninnukleotidbindendes Protein (G _v , G _s)
DO ₂	O ₂ -Angebot (»delivery of oxygen«)	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
DPG	2,3-Diphosphoglycerat	γ-GT	γ-Glutamyl-Transferase
DSA	digitale Subtraktionsangiographie	HAART	»highly active anti-retroviral therapy«
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie	HACEK	<i>Haemophilus parainfluenza</i> , <i>H. aphrophilus</i> , <i>H. influenza</i> , <i>H. paraphrophilus</i> , <i>H. actinomycescomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> und <i>Kingella kingae</i>
d-TGA	TGA mit parallel verlaufenden großen Gefäßen		
DTI	direkte Thrombininhibitoren	Hb	Hämoglobin
DXA	»dual X-ray absorptiometry«	HB-EGF	»heparin binding epidermal growth factor«
EBCT	Elektronenstrahlcomputertomographie	HCM	»hypertrophic cardiomyopathy« (hypertrophe Kardiomyopathie)
EBV	Epstein-Barr-Virus	HDL	High-density-Lipoprotein
ECDF	»early lipid-soluble cardiodepressant factor«	HDM	Herzdruckmassage
ECHO virus	»enteric cytopathogenic human orphan virus«	HELLP-Syndrom	»haemolysis, elevated liver function tests, low platelet count«
ECM	»extracellular matrix« (Extrazellulärmatrix)	HES	Hydroxyäthylstärke
EDHF	»endothelium derived hyperpolarizing factor«	HFNEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
EDRF	»endothelium derived relaxing factor« = NO	HFREF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
EF	Ejektionsfraktion	HI	Herzindex
EG	Empfehlungsgrad (s. Übersicht am Buchanfang)	HIF-1	hypoxieinduzierbarer (-induzierter) Faktor
EKG	Elektrokardiogramm	HIS	Hannover-Intensiv-Score
ELC	essenzielle leichte Ketten (des Myosins)	HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
ELISA	»enzyme-linked immunosorbent assay«	HIV	»human immunodeficiency virus«
EMCV	Enzephalomyokarditisvirus	HKT	Hämatokrit
EMEA	European Medicines Agency	HLA	»human leucocyte antigen«
EMG	Elektromyographie	HLM	Herz-Lungen-Maschine
ENA	extrahierbare antinukleäre Antigene	HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Koenzym-A
EPH-Gestose	»Endema-proteinuria-hypertensive«-Gestose	HOCM	hypertrophe (obstruktive) Kardiomyopathie
EPO	Erythropoetin	HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (»Hypothalamo-pituitary-adrenal axis«)
EPU	elektrophysiologische Untersuchung		
ERA	Endothelinrezeptorantagonist	HR-CT	»high resolution computertomography«
ESC	European Society of Cardiology	HRV	»heart rate variability« (Herzfrequenzvariabilität)
ETA, ETB	Endothelinrezeptoren	HSP	Heat-shock-Proteine (Hitzeschockproteine)
ET-1	Endothelin-1	5-HTT	5-Hydroxytryptamin-Transporter
F _I O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion	HTX	Herztransplantation
FACS	»Fluorescence Activated Cell Sorter«	HV	His-Ventrikel
FADH	Flavin-Adenin-Dinukleotid-Dihydroeoen	HVL	Hypophysenvorderlappen
FC	»functional capacity«	HZV	Herzzeitvolumen
FDA	Food and Drug Administration		
FDG	¹⁸ F-Fluorodesoxyglukose		

Abkürzungsverzeichnis

IABP	intraaortale Ballongegenpulsation	LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
IAC	interponierte abdominelle Kompression (»interposed abdominal compression cardiopulmonary resuscitation«)	LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
IAP	instabile Angina pectoris	LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
ICAM	»intracellular adhesion molecule«	LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
ICD	Kardioverterdefibrillator	LVOTO	Obstruktion des linksventrikulären, subpulmonalen Ausflustraktes
ICR	Interkostalraum	MAK	minimale alveoläre Konzentration
IFN- β	Interferon- β	MAP	arterieller Mitteldruck
IFT	Immunfluoreszenztest	MAPCA	»main aorto-pulmonary collateral arteries«
Ig	Immunglobuline	MARS	»mixed antagonistic response syndrome«
IGF-I	Insulin-like-growth-Faktor I	MAST	Antischockhosen, »medical/military anti-shock trousers«
IL-1	Interleukin-1	MCP-1	»monocyte chemoattractant protein-1«
IMV	»intermittent mandatory ventilation«	MCTD	»mixed connective tissue disease«
iNOS	induzierbare Stickoxidsynthase (NOS II)	MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
INR	»International Normalized Ratio«	MDF	»myocardial depressant factor(s)«, »pancreatic cardiodepressant factor«
IOH	idiopathische orthostatische Hypotonie	MDS	»myocardial depressant substance«
IP ₃	Inositol-1,4,5-Trisphosphat	MET	metabolische Äquivalente
IPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie	MG	Molekulargewicht
IPPA	Iodophenylpentadekansäure	MHC	»major histocompatibility complex«
ISA	intrinsisch sympathomimetische Aktivität	α -MHC	» α -myosin heavy chain«
ISDN	Isosorbitdinitrat	β -MHC	» β -myosin heavy chain«
ISHLT	»International Society for Heart and Lung Transplantation«	MIBG	¹³¹ J-Methyl-Iodobenzylguanidin
5-ISMN	Isosorbit-5'-mononitrat	MIBI	Methoxy-Iso-Butyl-Isonitrit
IUD	»intra uterine device« (= IUP Intrauterinpessar, Spirale)	MIC	minimale Hemmkonzentration
ivlg	intravenöse Immunglobuline	MIDCAB	»minimal invasive direct coronary artery bypass«
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit	MMF	Mycophenolat-Mofetil
IVUS	intravaskulärer Ultraschall	MMP	Matrixmetalloproteinase
KHK	koronare Herzkrankheit	MODS	Multiorgan dysfunktionssyndrom
KOD	kolloidosmotischer Druck	MÖT	Mitralöffnungston
KOF	Körperoberfläche	MOV	Multiorganversagen
KÖF	Klappenöffnungsfläche	MPM	Mortality Predicting Model
KP	Kreatinphosphats	MRSA	methicillinresistenter Staphylococcus aureus
KSKEZ	korrigierte Sinusknotenerholungszeit	MRT	Magnetresonanztomographie
Kv	hydraulische Leitfähigkeit	MSA	multiple Systematrophie
LA	Lupusantikoagulans	MSCT	Mehrschichtspiralcomputertomographie
LAD	links-anteriore deszendierende Koronararterie	MSNA	»muscle sympathetic nerve activity«
LAO	links-anterior-obliquus Strahlengang	MTHFR-TT	Methylentetrahydrofolatreduktase
LBP	Lipoproteinbindungspoteinmolekül	mTOR	»mammalian target of rapamycin«
LCA	»left coronary artery« (linke Herzkranzarterie)	MVO ₂	»mixed venous oxygen«
LCAT	Lecithincholesterolacyltransferase	MYBPC	Myosinbindungspotein C
LDH	Laktatdehydrogenase	NANC	nonadrenergen, noncholinergen (Nerven)
LDL	»low-density lipoprotein«	NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology
L-DOPS	L-Dihydroxyphenylserin	NF κ B	»nuclear factor Kappa B«
LGL-Syndrom	Lown-Ganong-Levine-Syndrom	NIPPV	»nasal intermittent positive pressure ventilation«
LIMA	»left internal mammary artery«	NMH	niedermolekulares Heparin
LMW	»low molecular weight«	NMR	»nuclear magnetic resonance«
L-NAME	Stickoxidsynthaseinhibitor	NNT	»number needed to treat«
L-NMMA	NG-Monomethyl-L-Arginin	NO	Stickstoffmonoxid
lnVLF	natürlicher Logarithmus (ln) von »very low frequency«	NOS	Stickoxidsynthase, verschiedene Isoformen (cNOS, eNOS, nNOS)
LOD-Score	»logarithm of the odds«	NSAID	nichtsteroidale Antiphlogistika
Lp(a)	Lipoprotein (a)	NSTEM I	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-(Elevations-) Myokardinfarkt
LPA	linke Pulmonalarterie	NT-proBNP	N-terminales proBNP
LPS	Lipopolysaccharid	NYHA	New York Heart Association
LVAD	linksventrikulärer Assist-Device	OPCAB	»off-pump coronary artery bypass«
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser	OPS	orthogonale Polarisations-Spektral-Bildgebung
LVEDP	»left ventricular end-diastolic pressure« (linksventrikulärer enddiastolischer Druck)	oxLDL	oxidiertes Low-density-Lipoprotein

PA	Pulmonalarterie	PTT	partielle Thromboplastinzeit
PAF	»progressive autonomic failure«	PVO	pulmonalvenöse Obstruktion
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie	PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung
PAI-I	»plasminogen activator inhibitor I«	PVR	»pulmonary vascular resistance« (Lungen- gefäßwiderstand)
PAK	Pulmonalarterienkatheter	QCA	quantitative Koronaranalyse
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffdruck	QTc	frequenzkorrigierten QT-Zeit
PAOP	pulmonalarterieller Okklusionsdruck	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
PAP	»pulmonary arterial pressure« (pulmonalarterieller Druck)	RAO	rechts-anterior-obliquer Strahlengang
PAPd	diastolischer pulmonalarterieller Druck	RAP	»right atrial pressure« (rechtsatrialer Druck)
PAPm	pulmonalarterielle Mitteldruck	RAS	Renin-Angiotensin-System
PAPs	systolischer pulmonalarterieller Druck	RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
PARP	Poly-ADP-Ribose-Polymerase	RCA	»right coronary artery« (rechte Herzkranz- arterie)
PARS	Poly-(ADP-Ribose)-Synthetase	RCA	rechte Koronararterie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit	RCX	R. circumflexus
PCH	pulmonalkapilläre Hämangiomatose	REF	»right ventricular ejection fraction«
PCI	perkutane Koronarintervention	RES	retikuloendotheliales System
pcm	mittlerer Zirkulationsdruck (intravasaler Venen- druck bei ruhendem Herzen)	RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismen
PCP	primäre chronische Polyarthritits »pulmonary capillary pressure« (pulmonal- kapillärer Druck)	rhAPC	rekombinantes humanes aktiviertes Protein C
PCPC	partielle kavopulmonale Anastomose	RIA	Radioimmunassay
PCPS	perkutanes kardiopulmonales Bypass-System	RIM	Ramus intermedius
PCR	»polymerase chain reaction«, Polymerase-Ketten- reaktion	RIMA	»right internal mammary artery«
PCR	Polymerasekettenreaktion	RIVA	R. interventricularis anterior bzw. R. descendens anterior
PCWP	»pulmonary capillary wedge pressure« (pulmonal- kapillärer Verschlussdruck)	RIVP	Ramus interventricularis posterior
PDA	persistierender Ductus arteriosus	RLC	regulatorische leichten Ketten (des Myosins)
PDE	Phosphodiesterase	RNOS	reaktive Stickstoff-Sauerstoff-Verbindungen
PDGF	»platelet derived growth factor«	RNV	Radionuklidventrikulographie
PDH	Pyruvatdehydrogenasekomplex	ROS	»reactive oxygen species« (reaktive Sauerstoff- spezies)
PEA	pulmonale Thrombendarterektomie	RSV	respiratorisches Synzytialvirus
PECAM-1	»platelet/endothelial cell adhesion molecule-1«	rtPA	rekombinanter Gewebefibrinolyseaktivator
PEEP	»positive end-expiratory pressure« (positiver endexpiratorischer Druck)	Rv	venöser Widerstand
PET	Positronenemissionstomographie	RVEDD	»right ventricular end-diastolic diameter« (rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter)
PETN	Pentaerythryltetranitrat	RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
PFO	persistierendes Foramen ovale	RVOTO	Hypoplasie (Obstruktion) des rechtsventrikulären Ausflustraktes
PGE2	Prostaglandin E2	RVp	Druck im rechten Ventrikel
PGI ₂	Prostazyklin	RVSP	»right ventricular systolic pressure« (systolischer rechtsventrikulärer Druck)
PH	pulmonale Hypertonie	SA-Block	sinuatrialer Block
P _i	anorganisches Phosphat	SAM	»systolic anterior movement«, systolische Vor- wärtsbewegung des anterioren Mitralsegels
PiCCO	»pulscontour continuous cardiac output«	SAPS	Simplified Acute Physiology Score
PlGF	»placenta growth factor« (auch »placental growth factor«, PGF)	SCD	»sudden cardiac death«
PJRT	permanent junktionale Reentrytachykardie	Schwbg	Schwerbehindertengesetz
POP	Pulmonalkapillarokklusionsdruck	SCL	Sinusknotenzykluslänge
POTS	»postural orthostatic tachycardia syndrome«	Sci-70	Autoantikörper gegen nukleäres Protein (Topoisomerase 1)
pp67-Antigen	Phosphoprotein-67-Antigen (+pp65-A. = bei CMV-Infektion)	SCS	»spinal cord stimulation« (spinale Neuro- stimulation)
PPAR	»peroxisome proliferator-activated receptor«	S _{cv} O ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neu- geborenen	SDD	selektive Darmdekontamination
PPSB	Prothrombinkomplex	SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle bei Herzfrequenzmessung
P _{RA}	rechtsatrialer Mitteldruck	SGB	Sozialgesetzbuch
PS	Pulmonalstenose	SGC	»soluble guanylate cyclase«
PSS	progressive systemische Sklerose	SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie	SIRS	systemisch-entzündliche Reaktion
PT-LPD	»posttransplantation lymphoproliferative disorder«		

Abkürzungsverzeichnis

SKEZ (SNRT)	Sinusknotenerholungszeit (»sinus node recovery time«)	TNF- α	Tumornekrosefaktor α
SLE	Lupus erythematoses disseminatus	TnI, TnT	Troponin-I, Troponin-T
α -SMA	α -glattmuskuläres Aktin	TOF	Fallot-Tetralogie
SOFA-Score	»sepsis-related organ failure assessment score«	t-PA	»tissue plasminogen activator«, Gewebe-plasminogenaktivator
SPE	Streptococcus-pyogenes-Exotoxin	TSH	thyreoidestimulierendes Hormon
SPECT	»single photon emission computed tomography«	TSST-1	Toxinschocksyndromtoxin 1
SSPE	subakute sklerosierende Panenzephalitis	TTE	transthorakale Echokardiographie
SSW	Schwangerschaftswoche	TxA ₂	Thromboxan
STEMI	ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt	TZ	Thrombinzeit
STH	somatotropes Hormon	UFH	unfraktioniertes Heparin
S _v O ₂	gemischt-venöse O ₂ -Sättigung	UKG	Echokardiographie
SVR	»systemic vascular resistance« (systemischer Gefäßwiderstand)	UVR	Unverträglichkeitsreaktionen
T ₃	Trijodthyronin	VO ₂	O ₂ -Aufnahme (»volume of oxygen«)
T ₄	Thyroxin	VCAM	»vascular cell adhesion molecule«
TAH	»total artificial heart«	VCO ₂	»volume of carbon dioxide production«
TAPSE	»tricuspid annular plane systolic excursion«	VDRL	Luestest (»Venereal Diseases Research Laboratories«)
TCPC	totale kavopulmonale Anastomose	VE	»ventilatory equivalent«
TEE	transösophageale Echokardiographie	VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation	VF	ventrikuläre Fibrillation (Kammerflimmern)
TF	Tissue factor	VKA	Vitamin-K-Antagonist
TFPI	Tissue-factor-pathway-Inhibitor	VLDL	»very-low-density lipoprotein«
TGA	Transposition der großen Gefäße	VSD	Ventrikelseptumdefekt
TGF- β	»transforming growth factor β «	VSMC	»vascular smooth muscle cells«
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz	VT	ventrikuläre Tachykardie
TIA	transitorische ischämische Attacke	WHF	World Heart Federation
TIMI	»thrombolysis in myocardial infarction«	WHO	World Health Organization
TIMP	»tissue inhibitor of matrix metalloproteinases«	WPW-Syndrom	Wolff-Parkinson-White-Syndrom
TK	Trikuspidalklappe	ZNS	zentrales Nervensystem
TnC, TnI, TnT	Troponin C, Troponin I, Troponin T	ZPO	Zivilprozessordnung
		ZVD	zentraler Venendruck

Verzeichnis der Studien¹

Im Folgenden findet sich eine Auflistung der in diesem Buch zitierten Studien (ohne Anspruch auf Vollständigkeit).

4D

Wanner C, Krane V, Marz W et al. (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238–248

ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy)

Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 355: 2203–2216

AFCAPS (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

Downs JS, Clearfield M, Weis S et al. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 279: 1615–1622

AIR (Aerosolized Iloprost Randomized Study)

Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM, Behr J, Kleber FX, Seeger W, German PPH Study Group (2000) Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 132: 435–443

Olschewski H, Simmoneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Speich R, Höper MM, Behr J, Winkler J, Sitbon O, Popov W, Ghofrani HA, Manes A, Kiely DG, Ewert R, Meyer A, Corris PA, Delcroix M, Gomez-Sanchez M, Siedentop H, Seeger W, Aerosolized Iloprost Randomized Study Group (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347: 322–329

AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy Study)

AIRE Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342:821–828

ARIES (Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study)

Galié N, Olschewski H, Oudiz RJ et al, for the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group (2008) Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 117: 3010–3019

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

ALLHAT Collaborative Research Group (2000) Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *ALLHAT Collaborative Research Group*. *JAMA*. 283:1967–1975

Pasternak RC (2002) The ALLHAT lipid lowering trial – less is less. *JAMA* 288: 3042–3044

Appel LJ (2002) The verdict from ALLHAT – Thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 288: 3039–3042

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in moderately hypercholes-

terolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 288: 2998–3007

AMIOVERT (Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia)

Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVERT. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1707-1712

ARCH (Aortic Related Cerebral Hazard Trial)

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00235248>

ASTAMI (Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction)

Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al. (2006) Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355: 1199–1209

ATTACH (Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure)

Chung ES, Packer M, Lo KH et al. (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor-necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) Trial. *Circulation* 107: 3133–3140

AURORA

Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395–1407

BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study)

Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group (2009) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 120(25): 2529–40

BENEFIT

Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al., for the BENEFIT Study Group (2008) Bosentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 52: 2127–2134

BICC (Betaferon® In Chronic Viral Cardiomyopathy) Study

Schering AG, Berlin

BOOST (BOne marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration)

Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al. (2004) Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 364: 141–148

CAPPP (Captopril Prevention Project)

Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. (1999 b) Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 353: 611–616

¹ ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

- CAPTIM (Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction)
- Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A et al. (2002) Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 360: 825–829
- CARE (Cholesterol and Recurrent Events trial)
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA et al. (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 331: 1005–1009
- CARE-HF (Cardiac resynchronization in heart failure Study)
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-1549
- CARP- (Coronary Artery Revascularization Prophylaxis-)Trial
- McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. (2004) Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 351: 2795–2804
- CASS (Coronary Artery Surgery Study)
- Foster ED, Davis KB, Carpenter JA, et al. (1986) Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann Thorac Surg* 41(1): 42–50
- CAT (Cardiomyopathy Trial)
- Bansch D, Antz M, Boczor S et al. (2002) Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 105: 1453–1458
- CHARM-Added [Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity trial (added)]
- McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-771
- CHARM-Alternative [Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity trial (alternative)]
- Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362:772-776
- CHARM-Preserved [Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity trial (preserved)]
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-781
- CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13
- CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III)
- Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005;112:2426-2435
- COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure trial)
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-2150
- CONSENSUS I (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study I)
- CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435
- CONSENSUS II (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study II)
- Swedberg K, Held P, Kjekshus J, Rasmussen K, Ryden L, Wedel H. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med*. 1992;327:678-684
- CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)
- Mehta SR, Yusuf S (2000) The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 21: 2033–2041
- DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography)
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. (1999) The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341: 1789–1794
- DECREASE III
- Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, Verhagen HJ, Khan NA, Dunkelgrun M, Bax JJ, Poldermans D (2009) Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 361(10): 980–989
- DECREASE V (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography V)
- Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R et al. (2007) A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 49: 1763–1769
- DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation)
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP et al. (2004) Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 350: 2151–2158
- DIG (Digitalis Investigation Group)
- Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336: 525–533
- EARLY
- Galiè N, Rubin Lj, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G (2008) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371: 2093–2100
- EINSTEIN-EXTENSION
- Buller HR, on behalf of the EINSTEIN Investigators (2009) Once daily oral rivaroxaban versus placebo in the treatment of recurrent symptomatic venous thromboembolism. The Einstein Extension Study. *ASH*, 8 décembre 2009

- ELITE I (Evaluation of Losartan in the Elderly Study I)
Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. (1997) Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 349: 747–752
- ELITE II (Evaluation of Losartan in the Elderly Study II)
Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. (2000) Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355:1582–1587
- EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)
Pitt B, Remme W, Zannad F et al. (2003) Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309–1321
- ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases)
Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A et al. (2000) The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 25: 279–285
- EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)
Fox KM, for the European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) Investigators (2003) Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 362: 782–788
- EVAR (Endovascular aneurysm repair)
EVAR trial participants (2005) Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 365: 2179–2186
- EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan)
Konstam MA, Gheorghade M, Burnett JC Jr et al. (2007) Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 297: 1319–1331
- FIX-CHF-4 (Optimizer system with active fixation leads in chronic heart failure trial 4)
Borggrefe MM, Lawo T, Butter C et al. (2008) Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur Heart J* (in press)
- FRAMINGHAM
Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96: 308–315
- FTT (Fibrinolytic Therapy Trialists)
Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1 000 patients. *Lancet* 343: 311–322
- GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico-3)
Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (1994) GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 343: 1115–1122
- GUSTO (Global Use of Strategies To improve Outcomes)
Hasdai D, Topol EJ, Califf RM et al. (2000a) Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. *Lancet* 356: 749–756
- Hasdai D, Califf RM, Thompson TD et al. (2000b) Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 35: 136–143
- Hasdai D, Harrington RA, Hochman JS et al. (2000c) Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade and outcome of cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 36: 685–692
- HERS-I-Study (Heart and Östrogen/Progestin Replacement I Study)
Hulley S, Grady D, Bush T et al. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280(7): 605–613
- HERS-II-Study (Heart and Östrogen/Progestin Replacement II Study)
HOPE- (Heart Outcomes Prevention Evaluation-)Study
Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145–153
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. (2001) Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629–636
- HOT (Hypertension Optimal Treatment)
ACCORD Study Group (2010) Effects of blood pressure control in Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 362: 1575–1585
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351:1755–1762
- HPS (Heart Protection Study)
Collins R, Armitage J, Parish S et al. (2004) Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 363: 757–767
- ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes)
Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG et al. (2007) Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 369(9564): 827–835
- INTERHEART
Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. for the INTERHEART Study Investigators (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): a case control study. *Lancet* 364: 937–952
- INSTEAD (INvestigation of STEnt Grafts in Patients With Type B Aortic Dissection)
Nienaber CA, Zannetti S, Barbieri B et al. (2005) INvestigation of STEnt grafts in patients with type B Aortic Dissection: design of the INSTEAD trial – a prospective, multicenter, European randomized trial. *Am Heart J* 149(4): 592–599
- INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study)
Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM et al. (2003) A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2805–2816

- ISAR-COOL (Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-Off)
- Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G et al. (2003) Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment («cooling-off» strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 1593–1599
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival-4)
- ISIS-4 Collaborative Group (1995) A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345: 669–685
- JUPITER
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. (2009) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195–2207
- LIDO (Levosimendan infusion versus dobutamine trial)
- Follath F, Cleland JG, Just H et al. (2002) Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 360: 196–202
- LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)
- Dahlöf B, Devereaux RB, Kjeldsen SE (2002) Cardiovascular morbidity and mortality the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995–1003
- LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study)
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349–1357
- MAGIC (Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy)
- Menasche P, Alfieri O, Janssens S, et al. (2008) The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 117: 1189–200
- MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II)
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. (2002) Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346: 877–883
- MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. (1995) Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 123:754–762
- MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)
- MERIT-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353: 2001–2007
- MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults)
- MRC Working Party (1992) Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMI* 304: 405–412
- MTT (Myocarditis Treatment Trial)
- Mason JW, O’Connell JB, Herskowitz A (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 333: 269–275
- NHANES II (National Health and Nutrition Survey II)
- Muntner P, He J, Hamm L et al. (2002) Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 13: 745–753
- OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes)
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. (2006b) Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 354: 1464–1476
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. (2006) Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 295: 1519–1530
- OPTIMAAL (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan)
- Dickstein K, Kjekshus J (2002) Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 360: 752–760
- PACES (Pulmonary Arterial Hypertension Combination Study of Epoprostenol and Sildenafil)
- Simoneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB; PACES Study Group (2008) Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149: 521–530
- PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition)
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. for the PEACE trial Investigators (2004) Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 351: 2058–2068
- PEP-CHF- (Perindopril in elderly people with chronic heart failure-) Study)
- Cleland JG, Tendera M, Adams J et al. (2006) The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27: 2338–2345
- PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation)
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al (2008) Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299(13): 1561–73
- PHIRST (Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil)
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simoneau G, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148–2157
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simoneau G, Safdar Z, Shapiro S, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ, for the PHIRST Investigators (2009) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119: 2894–2903
- PIOPED (prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis)
- PIOPED Investigators (1990) Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263: 2753–2759
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al., PIOPED II Investigators (2006) Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354: 2317–2327

POISE

Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9627): 1839–1847

POST (Prevention of Syncope Trial)

Sheldon RS, Connolly SJ, Rose S et al. (2006) Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 113: 1164–1170

PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study)

Packer M, O'Connor CM, Ghali JK et al. (1996) Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 335:1107–1114

PREVEND- (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease)- Study

Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al. (2001) Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 249: 519–526

PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. for the PROactive investigators (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289

PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study)

Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105: 310–315

PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)

PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6.105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033–1041

PROPHET (Prostaglandin E1 testing in heart failure-associated pulmonary hypertension enables transplantation)

— Scheidt W von, Costard-Jaeckle A, Stempfle HU et al. (2006) Prostaglandin E1 testing in heart failure-associated pulmonary hypertension enables transplantation: the PROPHET study. *J Heart Lung Transplant* 25: 1070–1076

PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation)

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ et al. (1991) Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325: 1468–1475

PROSPECT (Predictors of Response to CRT trial)

Ghio S (2007) Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. European Society of Cardiology Congress 2007, Vienna, Austria

RALES (Randomized aldactone evaluation) Study

Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709–717

RECOVER

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, for the RECOVER Study Group (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous embolism. *N Engl J Med* 361: 2342–2352

REPAIR-AMI (Reinfusion of Enriched Progenitor and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction)

Schächinger V, Erbs S, Elsasser A et al. (2006) Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355: 1210–1221

SALT (Study of Ascending Levels of Tolvaptan)

Schrier RW, Gross P, Gheorghide M et al.; SALT Investigators (2006) Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 355: 2099–2112

SAVE (Survival and ventricular enlargement trial)

Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327: 669–677

SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)

Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. (2005) Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352: 225–237

SCORE-Projekt

Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H et al. (2005) Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 102(25): A-1808/B-1526/C-1441

SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors With Heart Failure)

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26: 215–225

SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)

SHEP Cooperative Research Group (1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255–3264

SHOCK (Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock)

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. for the SHOCK Investigators (1999) Early revascularization in acute myocardial infarctions complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 341: 625–634

SOLVD prevention [Study of left ventricular dysfunction (prevention)]

The SOLVD Investigators (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327: 685–691

SOLVD treatment [Study of left ventricular dysfunction (treatment)]

The SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325: 293–302

SPAF III (Stroke Prevention in atrial Fibrillation trial III)

The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography (1998) Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 128(8): 639–647

- STENO («Nils Steensen») Gaude P, Vedel P, Larsen N et al. (2003) Multifactorial interventions and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383–393
- STEP McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1257–1263
- STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. (1991) Morbidity and mortality in the Swedish trial in older patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281–1285
- STOPP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al. (1999) Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 354: 1751–1756
- SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) Mebazaa A, Nieminen M, Packer M et al, SURVIVE Investigators (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297: 1883–1891
- SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simmoneau G, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148–2157
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simmoneau G, Safdar Z, Shapiro S, White J, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ, for the PHIRST Investigators (2009) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119: 2894–2903
- SUPER 1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension STEP – Safety and pilot efficacy trial in combination with bosentan for evaluation in pulmonary arterial hypertension) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148–2157
- SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. (2004) Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 292: 45–54
- SYNTAX-Studie (SYNERgy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery study) Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MM, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW for the SYNTAX Investigators (2009) Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *NEJM* 360(10): 961–72
- TOPCARE-AMI (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction) Assmus B, Schächinger V, Teupe C et al. (2002) Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 106: 3009–3017
- TOPCARE-CHD (Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement) Meyer GP, Wollert KC, Drexler H (2006) Stem cell therapy: a new perspective in the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur J Med Res* 11(10):439–446
- TRIUMPH (Translational Research Investigating Underlying disparities in recovery from acute Myocardial infarction) Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL et al. (2007) Effect of tildarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 297: 1657–1666
- UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837–853
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 352:854–865
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405–412
- US-CARVEDILOL (US Carvedilol heart failure program) Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334: 1349–1355
- Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) Cohn JN, Tognoni G (2001) A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345: 1667–1675
- VALIANT (VALsartan In Acute myocardial infarction trial) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. (2003) Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349: 1893–1906
- V-HeFT I (Vasodilator heart failure trial I) Cohn JN, Archibald GD, Ziesche S et al. (1986) Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 314: 1547–1552
- V-HeFT II (Vasodilator heart failure trial II) Cohn J, Johnson G, Ziesche S et al. (1991) A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in treatment of chronic congestive heart failure: V-HeFT II. *N Engl J Med* 325: 303–310
- WISEP (Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al, for the German Competence Network Sepsis (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125–139
- WASH (Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure) Cleland JG, Findlay I, Jafri S et al. (2004) The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 148: 157–164
- WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial) Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N et al. (2004) Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 6: 501–508

WHI (Women's Health Initiative Study)

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321–333

WISE (Women's Ischaemia Syndrome Evaluation)

Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ et al. (2006) Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 27: 1408–1415

WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)

West of Scotland Coronary Prevention Study Group (1992) A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45–64 years: trial design. *J Clin Epidemiol* 45: 849–860

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)

No authors listed (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 334: 1383–1389

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung

C.A. Schneider

- 1.1 **Hierarchie der kardiovaskulären Risikofaktoren** – 1
 - 1.1.1 Scoresysteme zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos – 1
 - 1.1.2 Klassifikation der Risikofaktoren – 2
- 1.2 **Klasse-I-Risikofaktoren** – 2
 - 1.2.1 Nikotinkonsum – 2
 - 1.2.2 Arterielle Hypertonie – 2
 - 1.2.3 Hypercholesterinämie/»Low-density-lipoprotein«-Erhöhung – 3
- 1.3 **Klasse-II-Risikofaktoren** – 4
 - 1.3.1 Diabetes mellitus – 5
 - 1.3.2 Linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie – 6
 - 1.3.3 Pathologische Glukosetoleranz, pathologischer Nüchternblutzucker – 6
- 1.3.4 Erniedrigtes »High-density-lipoprotein«-Cholesterin – 7
- 1.3.5 Körperliche Inaktivität – 7
- 1.3.6 Adipositas – 7
- 1.4 **Klasse-III-Risikofaktoren** – 8
 - 1.4.1 Hypertriglyzeridämie – 8
 - 1.4.2 Alkoholabstinenz oder geringer Alkoholkonsum – 9
 - 1.4.3 Homocystein – 9
 - 1.4.4 C-reaktives Protein – 9
 - 1.4.5 Depression – 10
 - 1.4.6 Lipoprotein (a) – 10
- 1.5 **Klasse-IV-Risikofaktoren** – 10
 - 1.5.1 Alter und Geschlecht – 10
 - 1.5.2 Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau – 10
 - 1.5.3 Familiäre Disposition – 11
- Literatur** – 11



Aktuelle Daten des Gesundheitsberichtes für Deutschland weisen Folgeerkrankungen der Atherosklerose wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall als die führenden Todesursachen in Deutschland aus. In Anbetracht der alternden Gesellschaft wird das Potenzial präventivmedizinischer Maßnahmen unmittelbar sichtbar. Um dieses Potenzial auszuschöpfen und die limitierten Ressourcen mit maximaler Effizienz einzusetzen, ist es notwendig, die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen hierarchisch und in ihrer Interaktion zu verstehen.

1.1 Hierarchie der kardiovaskulären Risikofaktoren

Eine nahe liegende Hierarchie der Risikofaktoren umfasst als erste Komponente die Stärke des Risikofaktors für die Induktion atherosklerotischer Veränderungen und als zweite Komponente die Effizienz der Beeinflussung des Risikofaktors. Präventivmedizinische Bemühungen sollten sich zunächst auf die stärksten Risikofaktoren konzentrieren, deren Beeinflussung zu einer eindeutigen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Zu diesen klassischen, modifizierbaren Risikofaktoren, deren Beeinflussung prognostisch relevant ist, gehören:

- arterielle Hypertonie,
- Rauchen und
- pathologisch erhöhte Cholesterinwerte.

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren existieren nicht unabhängig voneinander, sondern verstärken sich synergistisch und erhöhen das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich und ohne erkennbaren Schwelleneffekt.

Zur Bestimmung eines individuellen kardiovaskulären Risikos müssen Methoden angewandt werden, die der Vielzahl der Risikofaktoren Rechnung tragen und die das Risiko als kontinuierliche Größe quantifizieren. Dazu sind sogenannte Scoresysteme geeignet.

1.1.1 Scoresysteme zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

Scoresysteme errechnen ein individuelles Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse aus klassischen Risikofaktoren. Scoresysteme quantifizieren nicht nur das individuelle Risiko, sondern sie bieten Entscheidungshilfe bei der Frage einer medikamentösen Therapie und stellen eine anschauliche Aufklärungshilfe für Patienten dar.

- Im Idealfall sollten Scoresysteme verwandt werden, die im betreffenden Land entwickelt und validiert wurden.

Da es landesspezifische Unterschiede im Risikoprofil gibt, empfiehlt es sich nationale Scoresysteme einzusetzen. Für Deutschland existiert der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-)Score (■ Tab. 1.1; Assmann et al. 2002; <http://www.chd-taskforce.de>). Zu beachten ist, dass der PROCAM-Score entwickelt wurde, um das kardiovaskuläre Risiko von Männern zu berechnen, bei denen eine KHK noch nicht bekannt ist. Da nur wenige kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen dokumentiert wurden, ist die Übertragbarkeit des Scores auf Frauen nur eingeschränkt möglich. Für Frauen nach den Wechseljahren (Alter 45–65 Jahre) beträgt das Risiko ein Viertel des Risikos eines gleichaltrigen Mannes.

Tab. 1.1. PROCAM-Score. (Nach Assmann et al. 2002)

Risikopunktesystem			Risikoberechnung	
Risiko		Punkte	Punkte	Herzinfarkt-risiko [% in 10 Jahren]
Alter [Jahre]	35–39	0	0–13	<0,5
	40–44	6	14–19	0,5–1
	45–49	11	20–26	1–1,7
	50–54	16	27–35	1,8–4,0
	55–59	21	36–41	4,2–7,0
	60–65	26	42–50	7,4–15,5
Positive Familien-anamnese	Ja	4	51–58	16,8–28
	Nein	0	>58	>28
Zigaretten rauchen	Ja	8		
	Nein	0		
Diabetes	Ja	6		
	Nein	0		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	<120	0		
	120–129	2		
	130–139	3		
	140–159	5		
	>160	8		
HDL-Cholesterin [mmol/l]	<0,9	11		
	0,9–1,15	8		
	1,16–1,4	5		
	>1,4	0		
LDL-Cholesterin [mg/dl]	<100	0		
	100–129	5		
	130–159	10		
	160–189	14		
	>189	20		
Triglyzeride [mg/dl]	<100	0		
	100–149	2		
	150–199	3		
	>199	4		

1.1.2 Klassifikation der Risikofaktoren

Die Vielzahl bekannter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen macht es nötig, ein einfaches Klassifikationsschema zu verwenden. Es ist daher sinnvoll, Risikofaktoren in verschiedene Klassen einzuteilen.

Klasse I: Risikofaktoren, deren therapeutische Beeinflussung zu einer prognostischen Verbesserung führt oder die für die epidemiologischen Untersuchungen wiederholt einen kausalen Zusammenhang gezeigt haben (Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie).

Klasse II: Risikofaktoren, deren Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt (z. B. Diabetes mellitus, niedrige HDL-Cholesterin-Werte, erhöhte Triglyzeridwerte und mangelnde körperliche Bewegung).

Klasse III: Risikofaktoren, deren Modifikation möglich ist, für die jedoch kein prognoseverbessernder Effekt dokumentiert ist [z. B. Homocystein- und Lp(a)-Erhöhung].

Klasse IV: Risikofaktoren, die entweder nicht beeinflussbar sind (Alter/Geschlecht) oder deren Behandlung schädlich ist (z. B. postmenopausale Hormonsubstitution).

Dieses Klassifikationssystem spiegelt die Hierarchie der Risikofaktoren wider und stellt eine klare evidenzbasierte Grundlage für individuelle Therapieentscheidungen dar.

1.2 Klasse-I-Risikofaktoren

Eine Beeinflussung der Klasse-I-Risikofaktoren vermindert das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen eindeutig.

1.2.1 Nikotinkonsum

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Rauchen erhöht nicht nur das Risiko für den kardialen Tod um das 2- bis 4-Fache und vermindert die mittlere Lebenserwartung um ca. 6 Jahre; Rauchen gilt auch als führender Risikofaktor für eine Vielzahl von Krebs- und Lungenerkrankungen. Auch Passivrauchen ist schädlich; es erhöht nämlich das Risiko für Krebs- und kardiovaskuläre Erkrankungen um ca. 25%. Zigarren rauchen ist ähnlich schädlich wie Zigaretten rauchen.

Therapie

Der Rauchverzicht führt zu einer Verbesserung der Prognose und wird von allen Leitlinien empfohlen. Das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse halbiert sich innerhalb der ersten 2–4 Jahre, nachdem mit dem Rauchen aufgehört wurde. Insgesamt ist jedoch das Risiko für die nächsten 10–20 Jahre höher als bei Menschen, die nie geraucht haben.

Eine Nikotinersatztherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit, Nichtraucher zu werden (de Backer et al. 2003); die Wahrscheinlichkeit des dauerhaften Rauchverzichts gegenüber Placebo verdoppelt sich. Vergleichsstudien der verschiedenen Nikotinersatztherapien untereinander konnten keinen eindeutigen Vorteil für eine der möglichen Nikotinersatztherapien ergeben. Eine Nikotinersatztherapie kann auch bei Patienten mit bekannter KHK eingesetzt werden. Eine Kombination verschiedener Nikotinersatztherapien (z. B. Nikotinpflaster und Nikotinkaugummi) erhöht die Wahrscheinlichkeit der Rauchabstinenz im Vergleich mit einer Monotherapie, allerdings auch die Wahrscheinlichkeit einer Nikotinüberdosierung.

Eine Bupropiontherapie ist, neben Nikotinersatzpräparaten, für den primären Nikotinentzug zugelassen. Randomisierte, placebokontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Therapie mit Bupropion (2-mal 150 mg/Tag) die Wahrscheinlichkeit der Rauchabstinenz gegenüber Placebo verdoppelt. Auch Vareniclin, ein partieller Agonist des Nikotinrezeptors $\alpha 4/\beta 2$, ist seit 2007 für den Nikotinentzug zugelassen. Langzeitdaten liegen jedoch bislang nicht vor.

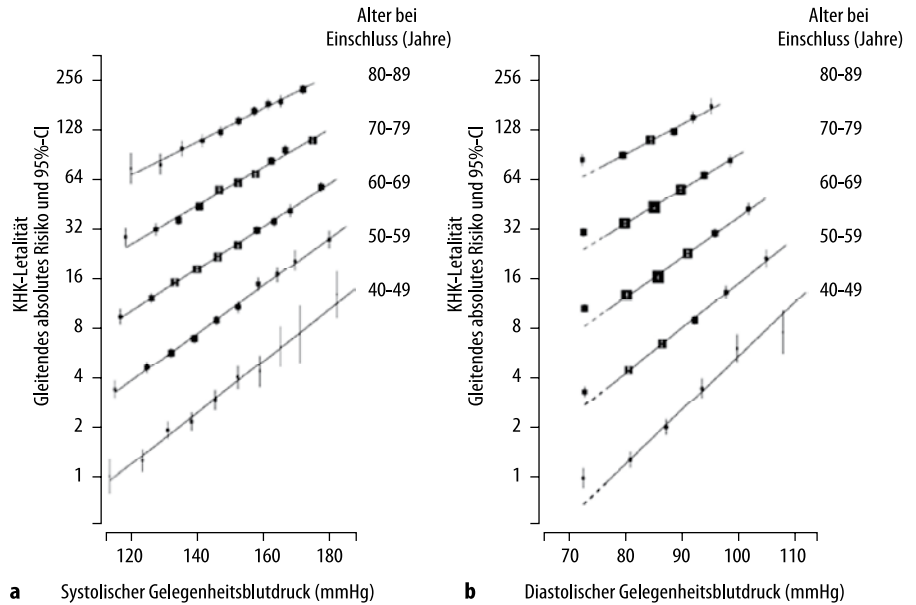
Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Jedem Patienten sollte ein Rauchverzicht empfohlen werden (de Backer et al. 2003). Nikotinersatzpräparate (Evidenzgrad IA; Silagy et al. 2002), Bupropion oder Vareniclin (Evidenzgrad IB) sind beim Rauchentzug unterstützend wirksam.

1.2.2 Arterielle Hypertonie

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

In Deutschland leiden ca. 20% der Bevölkerung unter einer arteriellen Hypertonie. Mit zunehmendem Alter nimmt die Präva-

■ **Abb. 1.1.** Kardiovaskuläre Sterblichkeit in Abhängigkeit von Alter und Blutdruck. Für jede Altersdekade findet sich eine hochsignifikante Korrelation von (a) systolischem und (b) diastolischem Blutdruck mit dem kardiovaskulären Risiko; CI Konfidenzintervall, KHK koronare Herzkrankheit. (Nach Lewington et al. 2002)



lenz der arteriellen Hypertonie zu. Es wird geschätzt, dass ca. 70% der über 70-Jährigen Hypertoniker sind.

Die arterielle Hypertonie erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei besteht für jede Lebensdekade eine enge, kontinuierliche positive Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Entstehen atherosklerotischer Erkrankungen wie z. B. dem Myokardinfarkt (■ Abb. 1.1 a,b; Lewington et al. 2002). Für eine detaillierte Darstellung wird auf das ► Kap. 7 »Arterielle Hypertonie« verwiesen.

1.2.3 Hypercholesterinämie/»Low-density-lipoprotein«-Erhöhung

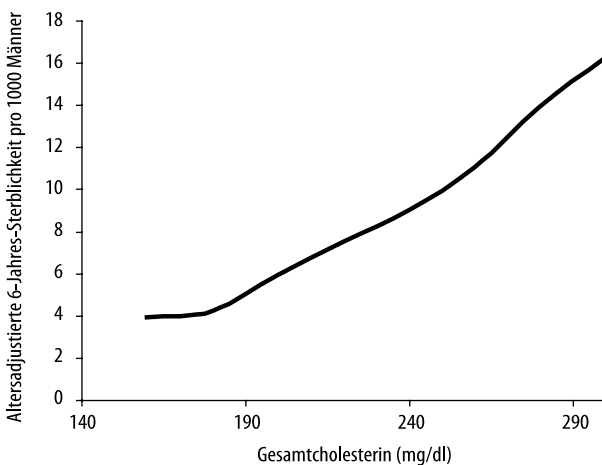
Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Erhöhte Cholesterinwerte werden als Gesamtcholesterinwerte von >240 mg/dl und LDL-Cholesterin-Werte von >160 mg/dl

definiert (■ Abb. 1.2; Stamler et al. 1986). Epidemiologische Untersuchungen und prospektive Interventionsstudien belegen den Zusammenhang zwischen der Höhe des Gesamtcholesterins/LDL-Cholesterins und kardiovaskulären Erkrankungen eindeutig. Ein um 10% höheres Serumcholesterin führt zu einer Erhöhung des Risikos für eine kardiovaskuläre Erkrankungen um 20–30%.

Therapie

Die Therapieempfehlungen für die Behandlung einer Hypercholesterinämie sind in ■ Tab. 1.2 zusammengefasst (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>). Dieses Schema systematisiert die Behandlung der Hypercholesterinämie, indem es zusätzlich zu den Cholesterinwerten weitere Begleiterkrankungen und Risikofaktoren analysiert. Patienten mit bekannter KHK oder mit Erkrankungen, die als KHK-Äquivalente angesehen werden (Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschluss-



■ **Abb. 1.2.** Cholesterin und kardiovaskuläre Ereignisse. Es findet sich eine kontinuierliche Zunahme des kardiovaskulären Risikos in Abhängigkeit vom Gesamtcholesterinspiegel. (Nach Stamler et al. 1986)

■ **Tab. 1.2.** Therapie der »Low-density-lipoprotein«- (LDL-)Cholesterin-Erhöhung in Abhängigkeit von Risikofaktoren. (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001)

Risiko-kategorie	LDL-Cholesterin-Werte	
	Beginn der Lebensstil-änderung	Erwägung einer medikamentösen Therapie
KHK oder KHK-Risiko-äquivalente	≥100 mg/dl	≥130 mg/dl (100–120 mg/dl: medikamentöse Therapie optional)
≥2 Risiko-faktoren	≥130 mg/dl	10-Jahres-Risiko 10–20%: ≥130 mg/dl
		10-Jahres-Risiko <10%: ≥160 mg/dl
0–1 Risiko-faktoren	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl (160–189 mg/dl: LDL-Cholesterin-senkende Therapie optional)

krankheit, Bauchaortenaneurysma, symptomatische Karotisstenosen) haben mit 2% pro Jahr das höchste kardiovaskuläre Risiko. Dementsprechend niedrig sind die Cholesterinwerte, ab denen eine Lebensstiländerung oder eine medikamentöse Therapie begonnen werden soll. Für diese Patienten gilt ein LDL-Zielwert von unter 100 mg/dl.

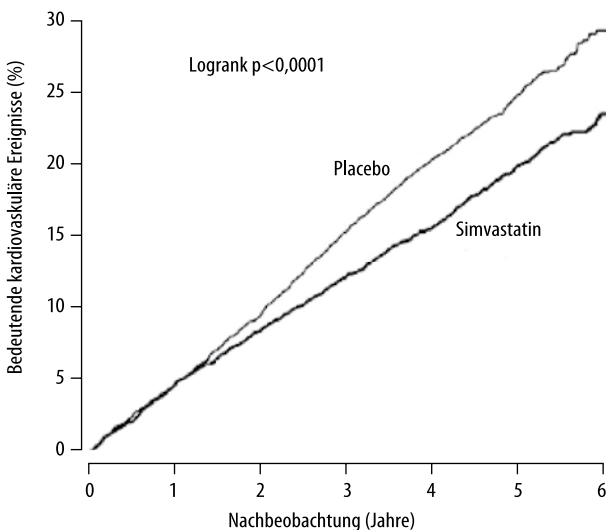
Für Patienten ohne KHK oder KHK-Äquivalente ergeben sich in Abhängigkeit von vorhandenen Risikofaktoren (Zigaretten rauchen, arterielle Hypertonie, HDL-Cholesterin <1 mmol/l, positive Familienanamnese, Alter ≥45 Jahre für Männer, ≥55 Jahre für Frauen) andere Therapiekonzepte.

Die Behandlung der Hypercholesterinämie umfasst die Änderung des Lebensstils und ggf. eine medikamentöse Therapie. Eine Lebensstiländerung kann die Cholesterinwerte um ca. 5–10% reduzieren. Sollten sie durch diese Maßnahmen nicht unter die Zielwerte sinken, ist eine medikamentöse Therapie mit dem Patienten zu diskutieren. Motivierend für eine intensive, lipidsenkende Therapie sind die Ergebnisse einer Metaanalyse von 38 Studien zur Primär- und Sekundärprävention (Gould et al. 1998). Diese Analyse zeigt, dass bei einer Cholesterinsenkung um je 10% das kardiovaskuläre Sterblichkeitsrisiko um je 15% und das Gesamtsterblichkeitsrisiko um je 10% sinken.

Medikamentöse Therapie

Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder KHK äquivalenten Erkrankungen

Patienten dieser Gruppe haben ein Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Tod oder Myokardinfarkt) von mehr als 2% pro Jahr. Eine Vielzahl randomisierter Studien hat gezeigt, dass eine cholesterinsenkende Therapie mit Simvastatin oder Pravastatin die Prognose dieser Patienten verbessert (Gould et al. 1998). Die Prognoseverbesserung wird über das gesamte Spektrum der initialen Cholesterinwerte gesehen. So wurde z. B. in der Heart Protection Study (Heart Protection Collaborative Group 2002) gezeigt, dass die Prognose von Hochrisikopatienten durch eine Simvastatintherapie sogar dann verbessert wird, wenn der initiale LDL-Cholesterin-Wert niedrig war (<116 mg/dl). In dieser Studie konnte auch gezeigt werden, dass Typ-2-Diabetiker von einer



■ **Abb. 1.3.** Heart Protection Study mit Diabetikern. Unter Simvastatintherapie kommt es zu einer signifikanten Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse. (Collins et al. 2003)

■ **Tab. 1.3.** Vergleich verschiedener Präventionsstudien mit Statinen

Studie	Statin	Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse der Placebo-gruppe [%]	ARR	RRR	NNT/5 a
4 S	Simvastatin	28	-8,6	-34	12
CARE	Pravastatin	13	-3,0	-24	34
LIPID	Pravastatin	15,9	-3,6	-24	28
HPS	Simvastatin	26	-5,5	-24	18
WOSCOPS	Pravastatin	7,5	-2,2	-29	46
AFCAPS	Lovastatin	5,5	-2,0	-37	50

ARR Absolute Risikoreduktion, RRR relative Risikoreduktion; NNT/5 a »number needed to treat« für 5 Jahre.

Simvastatintherapie eindeutig profitierten (absolute Risikoreduktion 5,1%; ■ Abb. 1.3).

Patienten ohne koronare Herzerkrankung oder KHK äquivalente Erkrankungen

Daten der WOSCOPS-Studie mit Pravastatin und der AFCAPS/TexCAPS-Studie mit Lovastatin zeigen, dass die Statintherapie zu einer signifikanten Senkung kardialer Ereignisse in der Primärprävention führt. Wenngleich die relative Risikoreduktion von Hoch- und Niedrigrisikopatienten ähnlich ist, unterscheiden sich die absolute Risikoreduktion und damit die »number needed to treat« (NNT) erheblich. So wird in der HPS-Studie eine NNT von 18/5 Jahre erreicht, in der WOSCOPS-Studie jedoch 46/5 Jahre (■ Tab. 1.3).

Cholesterinabsorptionshemmer. Ezetimib ist die erste Substanz einer neuen Substanzklasse, die die Resorption von Cholesterin im Bereich des Darmbürstensaums vermindert. Die Resorption von Triglyzeriden oder fettlöslichen Vitaminen wird nicht behindert. Ezetimib (10 mg) reduziert den LDL-Cholesterin-Spiegel um ca. 17%, ein Effekt, der zusätzlich erhalten bleibt, wenn mit Statinen kombiniert wird. Das bedeutet, dass mit niedrigeren Statindosen eine gleiche LDL-Senkung erreicht werden kann oder dass bei einer volldosierten Statintherapie ein zusätzlicher Effekt zu erreichen ist. Daten zur Beeinflussung kardiovaskulärer Ereignisse liegen für Ezetimib bislang nicht vor.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Eine Vielzahl von Studien belegt eindeutig den Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Gesamtcholesterins/LDL-Cholesterins und dem kardiovaskulären Risiko (Evidenzgrad IA; Collins et al. 2003). Eine Reihe von Interventionsstudien weist darüber hinaus die Effizienz einer lipidsenkenden Therapie nach (Evidenzgrad IA). Zusätzlich zu Allgemeinmaßnahmen ist insbesondere für eine Statintherapie eine Prognoseverbesserung nachgewiesen worden (Evidenzgrad IA; Law et al. 2003).

1.3 Klasse-II-Risikofaktoren

Eine Beeinflussung der Klasse-II-Risikofaktoren vermindert das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen sehr wahrscheinlich.

1.3.1 Diabetes mellitus

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

In Deutschland haben ca. 6–8% der Bevölkerung einen Diabetes mellitus, von denen nur ca. 60% um ihre Diagnose wissen. Die Bedeutung des Diabetes mellitus als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist seit Jahren etabliert, selbst wenn eine KHK nicht bekannt ist (Schramm et al. 2008) (■ Abb. 1.4). Zusätzlich haben Diabetiker häufiger Komplikationen nach Herzinfarkt (Postinfarkt-angina und Herzinsuffizienz); Frauen mit Diabetes mellitus haben eine besonders schlechte Prognose. Dieses hohe Risiko rechtfertigt die Einstufung des Diabetes mellitus als KHK-Äquivalent und macht eine intensive, risikomodifizierende Therapie notwendig.

Therapie

Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern erfordert eine umfassende Therapie aller vorhandenen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Dyslipidämien etc.). Ein Teilaspekt dieses umfassenden Konzeptes ist die Therapie der Hyperglykämie.

Daten der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zeigen, dass eine intensive Blutzuckertherapie mit oralen blutzuckersenkenden Medikamenten oder Insulin (mittlerer HbA_{1c} 7%) v. a. die Inzidenz mikrovaskulärer Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie (mittlerer HbA_{1c} 7,9%) vermindert. Der Effekt wurde jedoch erst nach ca. 9 Jahren eindeutig nachweisbar. Eine Reduktion des HbA_{1c} um 1% war mit einer signifikanten Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse um 35%, einer reduzierten Herzinfarktinzidenz (ca. 18%) und einer reduzierten Gesamtsterblichkeit (ca. 17%) assoziiert.

Die optimale blutzuckersenkende Therapie für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse ist nicht klar charakterisiert. Neben den Sulfonylharnstoffen stehen u. a. Metformin, Glinide, Glitazone, Acarbose, Gliptine und Insulin zur Therapie zur Verfügung. Nach Ausschöpfen von Allgemeinmaßnahmen wird mit einer Monothe-

rapie begonnen und bei Ineffektivität eine Kombinationstherapie angestrebt.

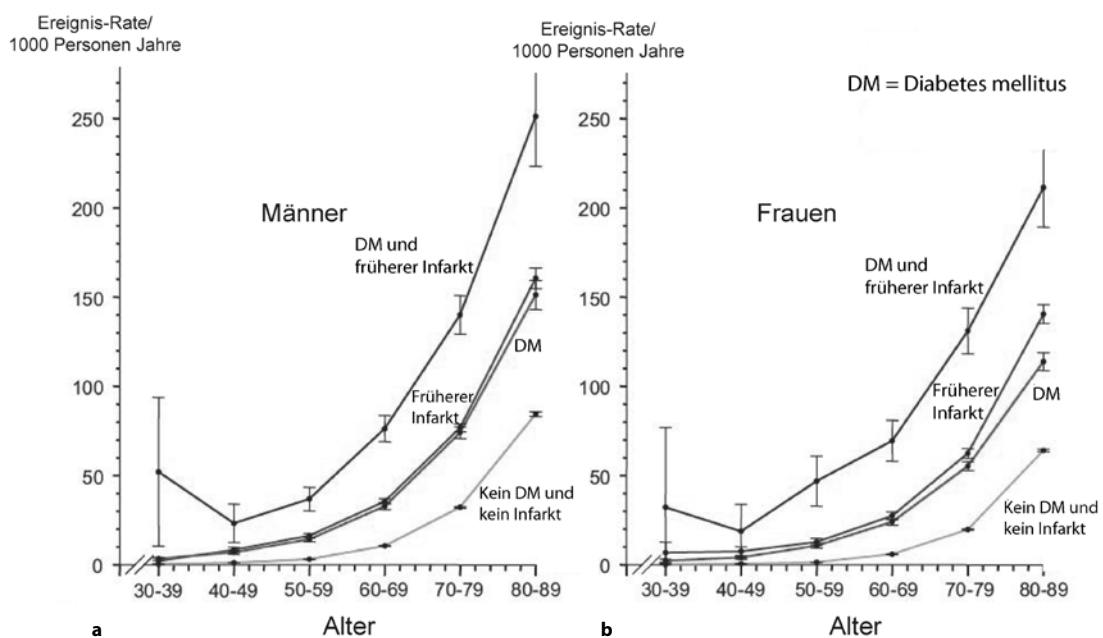
In einer weiteren UKPDS mit 1700 übergewichtigen Diabetikern wurde die intensivere Therapie mit Metformin (n=342) mit einer Sulfonylharnstoff- oder Insulintherapie (n=951) verglichen. Es zeigte sich, dass im Vergleich zur konventionellen Therapie die Metformintherapie zu signifikant weniger Diabeteskomplikationen (–32%, p=0,002) und einer niedrigeren Gesamtsterblichkeit (–36%, p=0,01) führte.

Zur oralen blutzuckersenkenden Behandlung steht außerdem Acarbose zur Verfügung. Eine Metaanalyse von Acarbosestudien bei Typ-2-Diabetikern beschreibt eine Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu Placebogruppen. Die Proactive-Studie mit Pioglitazon zeigt eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte. Aktuelle Daten einer prospektiven Beobachtungsstudie (Tzoulaki et al. 2009) belegen diesen Effekt. Die Sterblichkeit unter Pioglitazon und Metformin war im Vergleich zu Metformin verringert. Im Vergleich mit Pioglitazon wies Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse auf.

- Ein pragmatischer Ansatz zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern ist eine intensive, integrative Therapie aller Risikofaktoren.

Insbesondere die Therapie von Lipidabnormalitäten, die strikte Therapie einer arteriellen Hypertonie und die niedrig dosierte Acetylsalicylsäuretherapie sind wichtige Bausteine einer solchen Therapie. Ein integrativer Ansatz reduziert kardiovaskuläre Ereignisse nachhaltig (STENO-Studie). Ein solcher multimodaler Therapieansatz reduzierte nach ca. 8 Jahren signifikant das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse absolut um 20%.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Diabetiker haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Evidenzgrad III; Haffner et al. 1998). Obwohl die Inzidenz mikrovaskulärer Ereignisse unter einer intensiv blutzuckersenkenden Therapie nied-



■ Abb. 1.4a, b. Kardiovaskuläre Sterblichkeit für a Männer und b Frauen. Diabetiker mit glukosesenkender Therapie und Nicht-Diabetiker mit Myokard-Infarkt haben dasselbe kardiovaskuläre Risiko

– eine populationsbasierte Therapie mit 3,3 Millionen Personen. DM = Diabetes mellitus (Aus Schramm et al. 2008)

riger ist (Evidenzgrad IB), sind die optimale blutzuckersenkende Therapie und der optimale HbA_{1c}-Wert zur Verhütung kardiovaskulärer Ereignisse nicht eindeutig definiert.

1.3.2 Linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Wenngleich das EKG für die Diagnose einer LVH relativ insensitiv ist, hat der elektrokardiographische Nachweis einer LVH prognostische Bedeutung, insbesondere wenn Schädigungszeichen im EKG nachweisbar sind.

- ▶ Da die Sensitivität und die Spezifität von elektrokardiographischen Parametern nicht sehr gut sind, sollte eine Echokardiographie zum Nachweis einer Myokardhypertrophie durchgeführt werden.

Echokardiographisch konnte eine LVH in der Treatment of Mild Hypertension Study bei 13% der Männer und bei 20% der Frauen mit arterieller Hypertonie nachgewiesen werden, obwohl elektrokardiographisch bei keinem dieser Patienten eine Hypertrophie diagnostiziert wurde. In Abhängigkeit von den echokardiographischen Grenzwerten für eine Myokardhypertrophie variiert die Prävalenz der Myokardhypertrophie bei Hypertonikern zwischen ca. 15 und 40%. Auch nach Korrektur für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren erhöht die Myokardhypertrophie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Gesamtsterblichkeit, plötzlicher Herztod oder Schlaganfall) um das 2- bis 3-Fache.

Therapie

In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse (Klingbeil et al. 2003) wurde gezeigt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern, AT₁-Rezeptorantagonisten und Kalziumantagonisten eher zu einer Regression der Myokardhypertrophie führt als mit Diuretika und β -Blockern. Die Regression der Myokardhypertrophie kann Jahre beanspruchen, kann aber letztlich zu einer Normalisierung der linksatrialen Dilatation oder der diastolischen Relaxationsstörung führen.

Die Überlegenheit einer antihypertensiven Therapie mit einem AT₁-Rezeptorantagonisten gegenüber einer β -Blocker-Therapie bei Patienten mit Myokardhypertrophie hat die LIFE-Studie gezeigt (Dahlof et al. 2002). In diese Studie wurden 9193 Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und einer Myokardhypertrophie eingeschlossen und doppelblind, randomisiert mit Atenolol oder Losartan behandelt. Bei vergleichbarer Blutdrucksenkung kam es unter Losartan häufiger zu einer Regression der Myokardhypertrophie als unter Atenolol und einer Reduktion der Schlaganfallinzidenz.

Insgesamt scheint daher die Rückbildung der Myokardhypertrophie zu einer Verbesserung der Prognose zu führen.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Die Myokardhypertrophie stellt einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor bei Patienten mit arterieller Hypertonie dar (Evidenzgrad III; European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee 2003). Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine antihypertensive Therapie, die zu einer Reduktion der Myokardhypertrophie führt. Etabliert sind dafür ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und AT₁-Rezeptorantagonisten (Evidenzgrad IA).

1.3.3 Pathologische Glukosetoleranz, pathologischer Nüchternblutzucker

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Die pathologische Glukosetoleranz gilt als Vorläuferstadium des Diabetes mellitus und eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Sie wird als ein Blutzuckerwert zwischen 126 und 200 mg/dl in der zweiten Stunde nach einer oralen Gabe von 75 g Glukose definiert. In Hochrisikogruppen findet sich eine Prävalenz dieses Risikofaktors von bis zu 25%; in der Allgemeinbevölkerung wird eine Prävalenz von ca. 8% angenommen. Übergewichtige Menschen haben häufiger eine pathologische Glukosetoleranz. Eine aktuelle Metaanalyse von 7 prospektiven Studien (Nachbeobachtungszeitraum 6–13 Jahre) zeigt, dass das relative Risiko eines kardialen Todes ca. 40% höher ist, wenn Patienten einen pathologischen Glukosetoleranztest aufweisen als bei Nichtvorliegen dieses Faktors. Die Rate, Diabetes mellitus zu entwickeln, beträgt für diese Risikogruppe zwischen 36 und 87 pro 1000 Personenjahre (Gerstein 2002).

Als Alternative zum oralen Glukosetoleranztest wird die Analyse des HbA_{1c}-Wertes oder des Nüchternblutzuckers diskutiert. Eine Metaanalyse von 18 Studien mit über 11.000 Probanden fand heraus, dass ein HbA_{1c}-Wert >7% in der Regel bei Diabetikern zu finden war (Peters et al. 1996). Ein Wert zwischen 6 und 7% fand sich häufig bei Patienten mit einem pathologischen Glukosetoleranztest. Nüchternblutzuckerwerte zwischen 110 und 125 mg/dl gelten als pathologisch. Sie haben einen, wenn auch geringen, prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse. Da der orale Glukosetoleranztest dem Nüchternblutzuckerwert in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist, sollte dieser nach Möglichkeit vorgezogen werden.

Therapie

Die Behandlung der pathologischen Glukosetoleranz ist zurzeit noch nicht Gegenstand von Leitlinienempfehlungen. Die Therapie von Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz hat zwei Ziele:

- das Verhindern der Entwicklung von Diabetes mellitus und
- das Vermeiden kardiovaskulärer Ereignisse.

- ▶ Das Fortschreiten einer pathologischen Glukosetoleranz zum Diabetes mellitus lässt sich durch unterschiedliche Maßnahmen verlangsamen. Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität reduzieren signifikant die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes mellitus zu entwickeln.

Ein kombinierter Ansatz (7% Gewichtsverlust, 150 min Sport/Woche) reduzierte die Inzidenz des Diabetes mellitus in einer randomisierten Studie. Auch eine medikamentöse Therapie mit Metformin oder Orlistat vermindert die Inzidenz des Diabetes mellitus bei Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz. Eine Reduktion kardialer Ereignisse ist für diese Therapien nicht beschrieben. In kardiovaskulären Hochrisikogruppen verringert die Therapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten die Inzidenz des Diabetes mellitus in retrospektiven Analysen randomisierter Studien. In der prospektiven DREAM Studie verringerte Ramipril jedoch nicht die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2. **Acarbose** vermindert nicht nur die Inzidenz des Diabetes mellitus, sondern reduziert signifikant auch die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Patientengruppe (Chiasson et al. 2003).

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Der Nachweis einer pathologischen Glukosetoleranz erhöht das kardiovaskuläre Risiko signifikant (Evidenzgrad III). Unter den möglichen Therapiealternativen ist bislang nur für die Therapie mit Acarbose eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen (Evidenzgrad IB; Chiasson et al. 2003).

1.3.4 Erniedrigtes »High-density-lipoprotein«-Cholesterin

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Das nationale Cholesterinerziehungsprogramm (Collins et al. 2003) definiert ein HDL-Cholesterin <1 mmol/l als kardiovaskulären Risikofaktor. HDL-Cholesterin ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, der mit der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse negativ korreliert. Daten der Framingham-Studie zeigen, dass eine Abnahme des HDL-Cholesterins um je 0,13 mmol/l mit einer Zunahme der Infarktinzidenz von je 25% assoziiert ist.

Therapie

Bei der isolierten Erniedrigung des HDL-Cholesterins sollten zunächst **Allgemeinmaßnahmen** empfohlen werden (Gewichtsnormalisierung, vermehrte körperliche Betätigung). Eine Erhöhung des HDL-Cholesterins von 0,026 mmol/l wird durch eine Gewichtsreduktion um 3,5 kg oder eine Ausdauerbelastung von ca. 5 km/Woche erreicht. Andere Maßnahmen umfassen Nikotinabstinenz oder moderaten Alkoholkonsum. Ein Alkoholkonsum von 2 Glas Wein pro Tag erhöht das HDL-Cholesterin um ca. 5–10%. Beim Fehlen von positiven Endpunktstudien kann die medikamentöse Therapie (Gemfibrozil, Nikotinsäure) zur Erhöhung von HDL-Werten zurzeit nicht generell empfohlen werden. Eine **Statintherapie** erhöht das HDL-Cholesterin um ca. 5–10%. Daten der LIPID- und CARE-Studien zeigen, dass eine Zunahme des HDL-Cholesterin-Wertes um 0,26 mmol/l das kardiovaskuläre Risiko um 29% senkt.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Niedrige HDL-Werte stellen einen kardiovaskulären Risikofaktor dar (Evidenzgrad III; Collins et al. 2003). Die Therapie wird sich primär auf die begleitenden Lipidabnormalitäten konzentrieren. Neben Allgemeinmaßnahmen erhöhen eine Statintherapie, eine Therapie mit Gemfibrozil oder Nikotinsäure die HDL-Werte (Evidenzgrad IB; Collins et al. 2003).

1.3.5 Körperliche Inaktivität

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Nach Angaben des Bundesgesundheits surveys von 1998 sind ca. 50% der deutschen Bevölkerung weniger als 1 h/Woche sportlich aktiv. Nur ca. 15% der Männer und 10% der Frauen belasten sich mehr als 30 min an den meisten Tagen der Woche. Die Anzahl der Inaktiven nimmt mit dem Alter signifikant zu. So betätigen sich nur noch ca. 20% der Männern und Frauen, die älter als 70 Jahre sind, mehr als 1 h/Woche sportlich.

Eine Vielzahl internationaler epidemiologischer Untersuchungen hat dokumentiert, dass körperliche Inaktivität mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert ist (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonie). So ist körperliche Inaktivität selbst nach Korrektur

für traditionelle Risikofaktoren mit einem doppelt so hohen Risiko kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert.

Therapie

Eine große Anzahl epidemiologischer Untersuchungen zeigt, dass regelmäßige körperliche Aktivität das Risiko für eine Reihe von Erkrankungen signifikant senkt und die Prognose verbessert (► Übersicht 1.1). Auch für Patienten mit KHK verbessert sich die Gesamtsterblichkeit mit Zunahme der körperlichen Aktivität in der Freizeit. Dabei wird eine regelmäßige körperliche Aktivität von ca. 30 min an den meisten Tagen der Woche empfohlen. Es ist keine spezielle Belastungsart als überlegen dokumentiert, auch Gartenarbeit oder rasches Spazierengehen wirken z. B. protektiv. Insgesamt scheinen der zusätzliche Kalorienverbrauch und das Ausmaß der körperlichen Fitness die entscheidenden Faktoren für die Prognoseverbesserung zu sein: Ein zusätzlicher Verbrauch von ca. 1000 kcal/Woche senkt die Sterblichkeit um ca. 20%.

Übersicht 1.1. Günstige Effekte eines regelmäßigen körperlichen Trainings

- Verminderung des Risikos
 - eines frühen Herztodes
 - an koronarer Herzerkrankung zu versterben
 - Diabetes mellitus zu entwickeln
 - eine arterielle Hypertonie zu entwickeln
- Reduzierung
 - des Blutdruck bei hypertonen Patienten
 - des Risikos von Brust- und Darmkrebs
 - von Fibromyalgiebeschwerden, Depression und Ängstlichkeit
 - der Wahrscheinlichkeit, übergewichtig zu werden
- Unterstützung der Gewichtsabnahme
- Verminderung der Sturzgefahr bei älteren Menschen

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Bewegungsarmut erhöht das Risiko für eine Vielzahl von Erkrankungen (Evidenzgrad III; Blair et al. 2001). Grundsätzlich ist daher eine regelmäßige körperliche Aktivität für Patienten ohne und mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen zu empfehlen (30 min an den meisten Tagen der Woche; Evidenzgrad IB; Thompson et al. 2003).

1.3.6 Adipositas

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

In den letzten 20 Jahren haben Inzidenz und Prävalenz des Übergewichts in allen industrialisierten Ländern signifikant zugenommen. Nach Angaben des Gesundheits surveys von 1998 findet sich in Westdeutschland ein Übergewicht (BMI ≥ 25 –29 kg/m²) bei 52% der Frauen und bei 67% der Männer. Starkes Übergewicht oder Adipositas (BMI 30 kg/m²) findet sich bei ca. 20% der Bevölkerung. Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz des Übergewichts kontinuierlich zu. Der höchste mittlere BMI wurde in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen gefunden. In dieser Altersgruppe beträgt der mittlere BMI für Männer 28,1 kg/m² und für Frauen 29,0 kg/m². Aber auch in jüngeren Altersklassen findet sich eine relevante Prävalenz der Adipositas. So sind ca. 10% der 18- bis 39-Jährigen adipös und weisen einen BMI von 30 kg/m² auf.

Therapie

Gewichtsreduktion. Prospektive Studien haben gezeigt, dass eine bewusste Gewichtsabnahme eine Vielzahl von Parametern günstig beeinflusst (Blutdruck, HDL-Cholesterin, Blutzucker). In epidemiologischen Studien wurde auch eine verbesserte Prognose dieser Patienten festgestellt. Es fehlen jedoch prospektiv randomisierte Studien, die zeigen, dass eine dauerhafte Gewichtsreduktion adipöser Menschen nicht nur möglich ist, sondern auch tatsächlich zu einer Verminderung der Sterblichkeit führt.

Die gewichtsreduzierende Therapie adipöser Patienten ist eine lebenslange Aufgabe. Ziele der Gewichtsreduktionstherapie sollten sein:

- Verhindern weiterer Gewichtszunahme,
- Identifikation mit einem realistischen Ziel für die Gewichtsreduktion (die Reduktion soll 5–15% des initialen Gewichts betragen),
- ein Ziel-BMI von ca. 25 kg/m².

In der Regel müssen kombinierte Therapieansätze zum Einsatz kommen. Diese Ansätze umfassen eine Reduktion der täglichen Kalorienzufuhr und eine Zunahme der körperlichen Bewegung (zusätzlicher Verbrauch von ca. 1500 kcal/Woche) und werden mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen verknüpft. Eine bariatrische OP sollte für Patienten mit einem BMI von >35 kg/m² und Folgeerkrankungen der Adipositas oder einem BMI >40 kg/m² erwogen werden. In nicht randomisierten Studien wird Morbidität und Mortalität verbessert.

Medikamentöse Therapie. Eine aktuelle Metaanalyse (Rucker et al. 2007) zeigt, dass Orlistat das Körpergewicht im Mittel um 2,9 kg, Sibutramin um 4,2 kg und Rimonabant um 4,7 kg reduziert. Ob die Prognose der Patienten günstig beeinflusst wird, ist unbekannt. Indiziert ist die medikamentöse Therapie für übergewichtige Patienten (BMI >27 kg/m²), bei denen gleichzeitig schwere Begleiterkrankungen (KHK, Diabetes mellitus) bestehen, oder für solche, die sehr stark übergewichtig sind (BMI >30 kg/m²) und die trotz diätetischer und sportlicher Maßnahmen kein Gewicht verlieren.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Übergewicht und Adipositas begünstigen die Entstehung einer Vielzahl von Erkrankungen (Evidenzgrad III). Eine gewichtsreduzierende Therapie umfasst eine kalorienreduzierte Diät sowie vermehrte Bewegung (Evidenzgrad IA; Expert Panel 1998). In Einzelfällen kann diese Therapie durch Medikamente und Verhaltenstherapie unterstützt werden (Evidenzgrad IB; Hauner et al. 2002).

1.4 Klasse-III-Risikofaktoren

Unter Klasse-III-Risikofaktoren versteht man beeinflussbare Risikofaktoren ohne sicheren Effizienznachweis.

1.4.1 Hypertriglyzeridämie

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Die isolierte Erhöhung von Triglyzeriden als alleiniger Risikofaktor ist selten. In der Regel finden sich erhöhte Triglyzeridwerte in der Kombination mit anderen Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus und Übergewicht. Neuere Analysen zeigen, dass erhöhte Triglyzeridspiegel mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. In einer Metaanalyse von 17 prospektiven Studien mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8,4 Jahren bei Männern und 11,4 Jahren bei Frauen wurde dokumentiert, dass ein Anstieg der Triglyzeride im Nüchternblut um 88,5 mg/dl signifikant mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko von 14 resp. 37% (Männer resp. Frauen) assoziiert war (Hokanson u. Austin 1996).

Therapie

Im Vordergrund steht zunächst die Therapie der evtl. vorliegenden sekundären Ursache einer Hypertriglyzeridämie wie diätetische Ursachen, Diabetes mellitus, medikamenteninduziert (Kortikosteroide, β -Blocker, synthetische Östrogene etc.). Darüber hinaus umfasst die Therapie eine Reduktion des Körpergewichts, vermehrte körperliche Aktivität, Verminderung des Alkoholkonsums und die Vermeidung von kohlenhydratreichen Mahlzeiten. Die spezifisch medikamentöse Therapie hängt von der Höhe der Triglyzeridspiegel ab. Dafür stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung (■ Tab. 1.4).

Patienten mit Triglyzeridwerten zwischen 115 und 199 mg/dl werden in der Regel nicht spezifisch medikamentös behandelt.

Bei Patienten mit erhöhten Triglyzeridwerten (200–490 mg/dl) sollte zunächst das LDL-Cholesterin normalisiert werden.

Bei Patienten mit sehr hohen Triglyzeridwerten (>500 mg/dl) sollten zunächst die sekundären Ursachen (Hyperglykämie) ausgeschlossen und ggf. behandelt werden. Liegen die Triglyzeridwerte deutlich über 1000 mg/dl sollte eine Niedrigfettdiät (<15% der Kalorien in Form von Fett) begonnen werden, um die Chylomikronkonzentration zu reduzieren. Fibrate oder Nikotinsäuren werden bei diesen Patienten eingesetzt und verhindern häufig eine triglyzeridinduzierte Pankreatitis.

■ Tab. 1.4. Mittlere Effekte verschiedener lipidsenkender Therapien auf Blutfette

Medikamentenklasse	Serum-LDL-Cholesterin [%]	Serum-HDL-Cholesterin [%]	Serumtriglyzeride [%]
Gallensäureresorptionshemmer	-15 bis -30	Keine oder geringe Zunahme	Keine Änderung
Nikotinsäure	-10 bis -25	+15 bis +35	-25 bis 30
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	-20 bis -40	+5 bis +10	-10 bis -30
Gallensäureresorptionshemmer	-15 bis -30	+5	Keine Änderung
Gemfibrozil	-10 bis -15	+15 bis +25	-35 bis -50
Cholesteroleresorptionshemmer	-17	Keine Änderung	Keine Änderung
Probucol	-10 bis -15	-20 bis -25	Keine Änderung
Neomycin	-20 bis -25	Keine Änderung	Keine Änderung
Fenofibrate	-6 bis -20	+18 bis +33	-41 bis -53

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Erhöhte Triglyzeridwerte begleiten häufig andere Lipidabnormalitäten oder Störungen des Glukosestoffwechsels. Eine Therapie wird sich primär gegen diese anderen Störungen richten (Evidenzgrad III; Collins et al. 2003). Zur spezifisch medikamentösen Therapie stehen Statine, Fibrate oder Nikotinsäure zur Verfügung (Evidenzgrad IB; Collins et al. 2003). Eine Verbesserung der Prognose durch einen Senkung der Triglyzeride ist jedoch umstritten.

1.4.2 Alkoholabstinenz oder geringer Alkoholkonsum

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Unter den Genussmitteln nimmt Alkohol einen besonderen Stellenwert ein, da er sowohl gesundheitsfördernde als auch gesundheitsschädliche Effekte hat. Dies wurde in einer 490.000 Personen umfassenden Studie demonstriert, die zeigte, dass Menschen, die mehr als ein alkoholisches Getränk/Tag zu sich nehmen, ein um ca. 40% niedrigeres kardiales Risiko haben. Das relative Risiko zu versterben ist bei einem täglichen Alkoholkonsum zwischen 1 und 55 g/Tag am niedrigsten. Dabei findet sich eine typische J-förmige Korrelation: das Risiko zu versterben ist bei Menschen, die nie Alkohol trinken, und bei Menschen, die mehr als 55 g Alkohol pro Tag trinken, höher als bei Menschen mit geringem Alkoholkonsum.

- Während Alkohol bei Männern koronarprotektiv wirkt, sind die Daten für Frauen widersprüchlich.

Dies kann durch drei Faktoren erklärt werden: Die Prävalenz für KHK und die Schwelle für alkoholinduzierte Lebererkrankungen sind bei Frauen niedriger; andererseits ist die Inzidenz von Brustkrebs bei Frauen, die Alkohol trinken, höher. Diese Faktoren können einen sterblichkeitssenkenden Effekt des Alkohols bei Frauen maskieren. Bei postmenopausalen Frauen findet sich eine Reduktion des Gesamtsterblichkeitsrisikos bei einem Alkoholkonsum zwischen 0,1 und 20,9 g/Tag. Der protektive Effekt von Alkohol findet sich insbesondere bei Frauen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko wie z. B. bei Diabetikerinnen.

Therapie

Leitlinien empfehlen nicht den Genuss des Alkohols, um das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zu senken. Es ergibt sich jedoch aus den oben genannten Daten, dass ein moderater Alkoholkonsum bei Männern und bei postmenopausalen Frauen (3–5 Portionen Alkohol/Woche) das kardiovaskuläre Risiko erniedrigt. Prospektiv randomisierte Studien zu diesem Thema liegen nicht vor. Zusätzlich muss das individuelle Risiko des Patienten für ungünstige Effekte des Alkohols mitberücksichtigt werden. Zu diesen Patienten gehören naturgemäß alkoholranke Patienten oder solche, die von einer Alkoholkrankheit gefährdet sind, schwangere Patienten und Patienten, die Verkehrsmittel führen.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Eine Alkoholabstinenz ist in epidemiologischen Untersuchungen besonders bei Männern mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse vergesellschaftet (Evidenzgrad III). Ein sehr moderater Alkoholkonsum scheint kardioprotektiv zu sein (Evidenzgrad III; Collins et al. 2003).

1.4.3 Homocystein

Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen Homocysteinspiegeln und dem vaskulären Risiko sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben.

Eine Metaanalyse von Daten aus 30 prospektiven und retrospektiven Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen Homocystein und dem Risiko für Schlaganfall und KHK (Homocysteine Studies Collaboration 2002). In dieser Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine 25% niedrigere Homocystein-konzentration (ca. 3 µmol/l) mit einem um ca. 11% niedrigerem KHK-Risiko und ca. 19% niedrigerem Schlaganfallrisiko einherging. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine weitere Metaanalyse, die u. a. nachwies, dass Patienten mit einem speziellen Polymorphismus der thermolabilen MTHFR-TT nicht nur höhere Homocysteinspiegel hatten, sie hatten auch ein ca. 40–60% höheres Risiko für eine KHK oder einen Schlaganfall pro 5-µmol-Homocysteinerhöhung.

Therapie

Eine Therapie mit Vitamin B₆ (10 mg/Tag), B₁₂ (0,4 mg/Tag) und Folsäure (1 mg/Tag) vermindert die Homocysteinspiegel signifikant. Eine aktuelle Cochrane-Analyse von 24.210 behandelten Patienten (Marti-Carvajal et al. 2009) kommt jedoch zum Ergebnis, dass dieser Effekt auf den Surrogat-Parameter Homocystein nicht zu einer Verminderung von Myokardinfarkt, Tod oder Schlaganfall führt.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Homocystein spielt eine Rolle in der Atherogenese (Homocysteine Studies Collaboration 2002). Für eine allgemeine Behandlungsempfehlung besteht zurzeit keine ausreichende Datengrundlage.

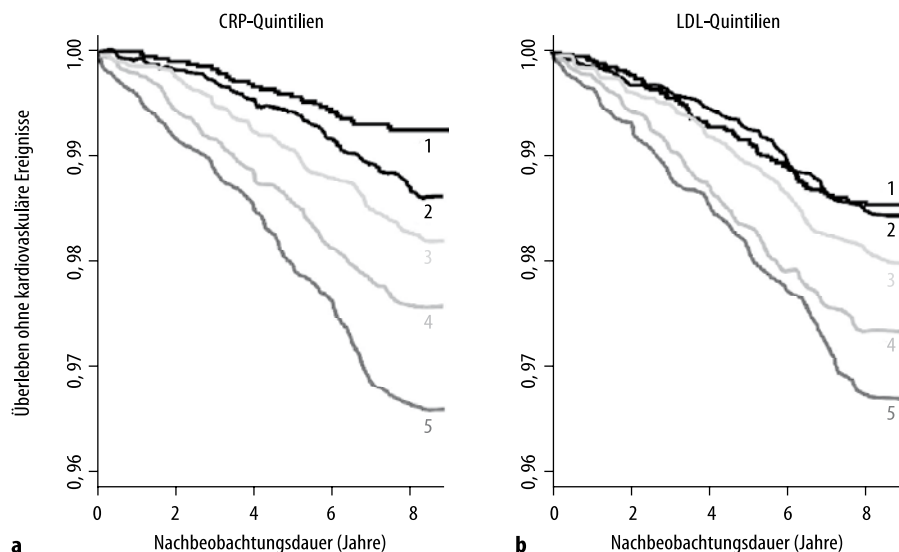
1.4.4 C-reaktives Protein

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Serumkonzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP) haben einen guten prädiktiven Wert für das Risiko eines Myokardinfarkts. Das Risiko eines Myokardinfarkts steigt konzentrationsabhängig um das bis zu 2,5-Fache. Dieser Zusammenhang bleibt auch nach Korrektur für Alter, Rauchen, Blutlipidspiegel, Blutdruck und Diabetes erhalten. Unter Frauen findet sich eine konzentrationsabhängige Zunahme des Risikos einer KHK. Daten der Women's Health Study zeigten, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in der höchsten Quartile 5,6-fach höher war als in der niedrigsten Quartile. Unter Frauen war der prädiktive Wert des CRP sogar stärker als der des LDL-Cholesterins. Die Analyse von CRP-Werten hat, insbesondere in den unteren Quintilen, eine bessere Trennschärfe für das kardiovaskuläre Risiko als die LDL-Werte (Ridker et al. 2002; ■ Abb. 1.5 a,b).

Leitlinien empfehlen zurzeit keine CRP vermindernde Therapie. Eine Statintherapie vermindert sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention CRP-Spiegel signifikant. In der JUPITER Studie (Ridker et al. 2008) wurden Patienten mit niedrigem LDL-Cholesterin und erhöhtem CRP-Spiegel placebo-kontrolliert mit Rosuvastatin behandelt. Diese Therapie reduzierte das absolute Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um 0,59% in 1,9 Jahren.

■ **Abb. 1.5.** Prädiktion kardiovaskulärer Sterblichkeit durch (a) C-reaktives-Protein- (CRP-) und (b) »Low-density-lipoprotein«- (LDL-) Spiegel. CRP bietet in den beiden untersten Quintilen eine bessere Analysekraft als der LDL-Cholesterin-Spiegel. (Nach Ridker et al. 2002)



Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Erhöhte CRP-Spiegel sind mit atherosklerotischen Erkrankungen assoziiert (Evidenzgrad III). Für eine allgemeine Behandlungsempfehlung besteht zurzeit jedoch keine ausreichende Datengrundlage (Evidenzgrad IV).

1.4.5 Depression

Epidemiologie und assoziiertes Risiko

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Depression und kardiovaskulären Ereignissen wird widersprüchlich diskutiert. So konnte z. B. die Cardiovascular Health Study mit 4493 älteren Patienten zeigen, dass die Zunahme einer Depressionskala um 5 Einheiten das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Gesamtsterblichkeit um 15% erhöht. Patienten mit der schwersten Depression hatten ein ca. 60% erhöhtes Risiko für eine KHK (Ariyo et al. 2000). Eine interessante Beobachtung wurde im Kollektiv der SHEP-Studie gemacht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Zunahme des Depressionscores unmittelbar vor Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod zu verzeichnen war. Auch scheint das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unmittelbar nach Beginn einer Depression deutlich erhöht zu sein. In der internationalen INTERHEART-Studie (Rosengren 2004), eine Fall-Kontroll-Studie, wurde bei Patienten mit Myokardinfarkt häufiger die Begleitdiagnose Depression gestellt als in der Vergleichsgruppe (24 vs. 18%).

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Eine kausale Ursache von Depression für kardiovaskuläre Ereignisse wird kontrovers diskutiert (Evidenzgrad III). Für eine allgemeine Behandlungsempfehlung der Depression zur Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse besteht zurzeit jedoch keine ausreichende Datengrundlage (Evidenzgrad IV).

1.4.6 Lipoprotein (a)

Lp(a) ist ein Plasma Lipoprotein, das LDL reich ist und aus Apolipoprotein B-100 und Apolipoprotein A besteht. Epidemiolo-

gische Daten belegen eine unabhängige Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Spiegeln oberhalb von 50 mg/dl. Wenngleich Nikotinsäure die Lp(a)-Spiegel senken kann, ist der prognostische Nutzen einer solchen Therapie bislang unbekannt.

1.5 Klasse-IV-Risikofaktoren

Unter Klasse-IV-Risikofaktoren versteht man Risikofaktoren, die nicht beeinflusst werden können, oder deren Beeinflussung schädlich sein könnte.

1.5.1 Alter und Geschlecht

Das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen nimmt mit dem Alter signifikant zu. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass prämenopausale Frauen im Vergleich zu gleich alten Männern ein niedrigeres KHK-Risiko haben. Postmenopausal steigt das Risiko jedoch steil an. Zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr – die Grenze zwischen dem späten perimenopausalen und dem frühen postmenopausalen Zeitraum – ist die Inzidenz der KHK bei Männern und Frauen ähnlich. Im späteren Zeitraum nimmt sie bei Frauen rasch zu und übertrifft dann sogar die der Männer. Berücksichtigt man zusätzlich die höhere Lebenserwartung von Frauen, so übersteigt die Prävalenz der KHK von älteren Frauen die der älteren Männer.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Höheres Lebensalter, männliches Geschlecht sowie postmenopausaler Lebensabschnitt sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse.

1.5.2 Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau

Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nimmt bei Frauen nach der Menopause zu. Große randomisierte Studien der letzten Jahre zeigen jedoch, dass eine Hormonersatztherapie nicht die Prognose

se von postmenopausalen Frauen verbessert. Der WHI-Studienkomplex untersuchte die Frage, ob die Hormonsubstitution (Östrogen/Gestagen) für postmenopausale Frauen zwischen 50 und 79 Jahren kardiovaskulärer Ereignisse reduziert. Eine dieser Studien mit insgesamt 16.000 Frauen wurde frühzeitig abgebrochen, da sich unter einer Hormontherapie das Risiko für Brustkrebs, Schlaganfall, KHK und tiefe Beinvenenthrombosen erhöhte. Obwohl es signifikante Verbesserungen gab (Risikoreduktion von Frakturen und Darmkrebs), überwog die Einschätzung, dass eine kombinierte Östrogen-/Gestagengabe mehr schadet als nutzt.

Auch in Sekundärpräventionsarbeiten konnte kein günstiger Effekt einer Hormontherapie gefunden werden. In der HERS-I-Studie (Heart and Östrogen/Progestin Replacement Study) wurden randomisiert doppelblind placebo kontrolliert 2763 postmenopausale Frauen mit einer bekannten KHK mit 0,625 mg Östrogen und 2,5 mg Mitroxiprogesteron behandelt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prognose zwischen aktiver Therapie und Placebo, obwohl es zu einer Reduktion des LDL-Cholesterins um 11% und einer Zunahme des HDL-Cholesterins um 10% kam. Auch in der Nachfolgeuntersuchung (HERS-II-Studie) wurden ebenfalls keine günstigen Effekte über einen längeren Nachbeobachtungsraum dokumentiert. Eine Metaanalyse bestätigt diese negativen Ergebnisse: Eine Hormontherapie postmenopausaler Frauen mit Östrogen-/Gestagenpräparaten beeinflusst weder in der Primär- noch in der Sekundärprävention die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (Humphrey et al. 2002). Sie scheint jedoch für Frauen zwischen 50 und 59 Jahren und für Frauen, die eine solche Therapie innerhalb der letzten 10 Jahre nach Beginn der Menopause initiieren, sicher zu sein.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Obwohl der postmenopausale Lebensabschnitt mit einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist, verringert eine Hormonsubstitution diese Inzidenz nicht (Evidenzgrad IA). Zur Behandlung peri- oder postmenopausaler Beschwerden sollte eine Hormonersatz-Therapie möglichst kurz und möglichst niedrig dosiert sein. Nach Schlaganfall oder Herzinfarkt sollte keine Hormonersatz-Therapie verordnet werden.

1.5.3 Familiäre Disposition

Kardiovaskuläre Erkrankungen in der eigenen Familiengeschichte sind ein Risikofaktor für die KHK. Prospektiv wurde die Familienanamnese in der Physician's Health Study und in der Women's Health Study untersucht. Im Vergleich zu einer unauffälligen Familienanamnese war ein mütterlicher Herzinfarkt, ein väterlicher Herzinfarkt oder Infarkte auf beiden Seiten der Eltern mit einer Risikoerhöhung um 40–85% für Männer und um 10–15% für Frauen assoziiert. Insbesondere wenn der Vater einen Infarkt vor dem 60. Lebensjahr erlitten hatte, war das Risiko stärker erhöht als bei einem Infarkt in einem späteren Lebensalter. Bei der Familienanamnese eines mütterlichen Infarkts spielte das Alter der Mutter zum Zeitpunkt des Infarkts keine Rolle.

Diese Daten werden von einer italienischen Fallkontrollstudie unterstützt, in der gezeigt wurde, dass das Risiko bis zu 20-fach erhöht ist, wenn zwei oder mehr Verwandte vor dem 55. Lebensjahr einen Infarkt erlitten hatten. Die Ursache dieser familiären Häufung ist unklar. Es konnte jedoch gezeigt werden,

dass sogar asymptomatische Personen, deren Eltern oder Geschwister eine KHK hatten, Perfusionsauffälligkeiten in der Dipyridamolzintigraphie hatten. Offensichtlich wird die Disposition nicht nur für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie, sondern auch für die endotheliale Dysfunktion weiter vererbt. Diese Daten begründen die Suche nach spezifischen Genloci zur optimalen Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse. Die Effizienz eines solchen Screeningkonzeptes lässt sich zurzeit nicht abschließend beurteilen.

Leitlinienorientierte Zusammenfassung. Eine familiäre Disposition ist ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor (Evidenzgrad III). Bei einer positiven Familienanamnese empfiehlt sich eine intensive Risikoabklärung.

Literatur

- Ariyo AA, Haan M, Tangen CM et al. (2000) Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 102: 1773–1779
- Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105: 310–315
- Backer G de, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 24: 1601–1610
- Blair SN, Jackson AS (2001) Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 33: 762–764
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R and the STOP-NIDDM Trial Research Group (2003) Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290: 486–494
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 995–1003
- Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults (1998) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr* 68: 899–917
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486–2497
- Gerstein HC (2002) Dysglycemia: a key cardiovascular risk factor. *Semin Vasc Med* 2: 165–174
- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC et al. (1998) Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 97: 946–952
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003) European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011–1053
- Hauer H, Hamann A, Husemann B et al. (2002) Evidenzbasierte Leitlinie – Adipositas. Prävention und Therapie der Adipositas. <http://www.adipositas-gesellschaft.de/Leitlinien/Evidenzbasierte-Leitlinien-Adipositas.pdf>. Gesehen 27 Jan 2008
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7–22

- Hokanson JE, Austin MA (1996) Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3: 213–219
- Homocysteine Studies Collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288: 2015–2022
- Humphrey LL, Chan BK, Sox HC (2002) Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 137: 273–284
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. (2003) A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115:41–46
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:1423–1430
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903–1913
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G (2009) Homocysteine-Lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Oct 7(4): CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub2
- Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad VA (1996) A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. *JAMA* 276: 1246–1252
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347: 1557–1565
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. (2009) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195–2207
- Rifai N, Buring JE, Lee IM et al. (2002) Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? *Ann Intern Med* 136: 529–533
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S et al. (2004) Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study). *Lancet* 364: 953–962
- Rucker D, Padwal R, Li SK et al (2007) Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 335: 1194–1199
- Schramm TK, Gislason GH, Køber L et al. (2008) Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and non-diabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk. *Circulation* 117: 1945–1954
- Silagy C, Lancaster T, Stead L et al. (2002) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000146
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256: 2823–2828
- Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107: 3109–3116
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. (2009) Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs:retrospective cohort study using UK general practice research database. *Br Med J* 339:b4731. DOI: 10.1136/bmj.b4731

Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom

F.M. Baer, S. Rosenkranz

2.1 Anatomie, Epidemiologie und Pathogenese der koronaren Herzkrankheit – 13	2.5 Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungsinfarkts – 48
2.1.1 Anatomie des Koronargefäßsystems – 13	2.5.1 Prästationäre Therapiemaßnahmen – 48
2.1.2 Epidemiologie – 14	2.5.2 Stationäre Therapiemaßnahmen – 49
2.1.3 Pathogenese – 15	
2.2 Klinische Symptome und Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit – 19	2.6 ST-Hebungs-Infarkt – 56
2.2.1 Klinische Symptome – 19	2.6.1 Klinische Symptome und Diagnostik – 56
2.2.2 Nichtinvasive Diagnostik – 21	2.6.2 Therapie des ST-Hebungs-Infarkts – 57
2.2.3 Invasive diagnostische Herzkatheteruntersuchung – 25	2.6.3 Therapie von Infarkt komplikationen – 64
	2.6.4 Postinfarktphase – 66
2.3 Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit – 29	2.7 Risikostratifikation und präventive Maßnahmen – 67
2.3.1 Allgemeinmaßnahmen – 29	2.7.1 Instrumente zur Risikostratifizierung bei Patienten ohne bekannte koronare Herzkrankheit – 67
2.3.2 Medikamentöse Therapie – 31	2.7.2 Risikostratifizierung bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit – 69
2.3.3 Interventionelle Therapie – 37	2.7.3 Primärprävention der koronaren Herzkrankheit – 69
2.3.4 Operative Therapie – 42	2.7.4 Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit – 69
2.4 Akutes Koronarsyndrom – 44	2.7.5 Kardiologische Rehabilitation – 69
2.4.1 Definitionen, Epidemiologie und Pathophysiologie – 44	2.7.6 Koronarsport – 70
2.4.2 Klinische Symptome und Diagnostik – 45	
2.4.3 Risikostratifizierung – 48	Literatur – 70



Die KHK ist durch atherosklerotische Veränderungen der epikardialen Koronararterie(n) charakterisiert, die zu einer regionalen Minderperfusion der durch die betroffene Koronararterie versorgten Myokardabschnitte führen. Folge ist ein lokales Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot, dass zu regionalen myokardialen Ischämien führt. Die klinischen Manifestationen reichen von der asymptomatischen Ischämie über die stabile Angina pectoris bis zu den akuten Koronarsyndromen. Der Begriff »akutes Koronarsyndrom (ACS)« fasst die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammen, zu denen die instabile Angina pectoris (IAP), der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod zählen. Aufgrund unterschiedlicher Therapiekonzepte wird der akute Myokardinfarkt in Abhängigkeit vom EKG-Befund in den Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungs-Infarkt (STEMI) unterteilt.

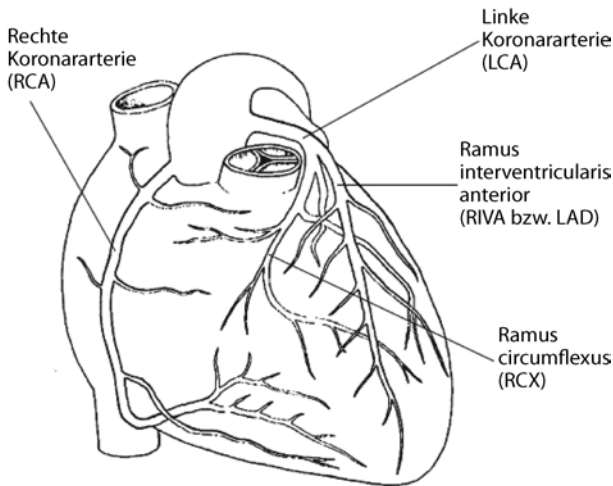
2.1 Anatomie, Epidemiologie und Pathogenese der koronaren Herzkrankheit

2.1.1 Anatomie des Koronargefäßsystems

Die Koronarien versorgen den Herzmuskel mit Blut und Sauerstoff und sind daher für dessen normale Funktion von entschei-

dender Bedeutung. Die großen Koronararterien verlaufen epikardial und geben transmyokardiale Äste ab, sodass die Perfusion des Myokards von außen nach innen erfolgt. In der Regel besteht das Koronarsystem aus 3 großen Gefäßen, die sich in ihrem Verlauf weiter aufzweigen und zahlreiche Seitenäste abgeben (■ Abb. 2.1). In Abhängigkeit vom individuellen Versorgungstyp weist das menschliche Koronararteriensystem jedoch vielfältige Variationsmöglichkeiten auf, sodass z. T. erhebliche Unterschiede in der Koronarversorgung bestehen. Dies muss bei der Beurteilung von Koronarstenosen bzw. der betroffenen Versorgungsgebiete berücksichtigt werden.

Die **linke Herzkranzarterie (LCA)** entspringt aus dem linken Sinus valsalva. Der relativ kurze Hauptstamm (1–3 cm) teilt sich normalerweise in den R. interventricularis anterior (RIVA); auch »left anterior descending (LAD) coronary artery«, und den R. circumflexus (RCX). Der RIVA verläuft in der vorderen intraventrikulären Grube bis zur Herzspitze bzw. um diese herum und versorgt neben der Vorderwand auch die spitzennahen Anteile der diaphragmalen Wand. Er gibt in seinem Verlauf mehrere Diagonaläste, die die Anterolateralwand versorgen, sowie mehrere Septaläste, die die vorderen und oberen zwei Drittel des Septums versorgen, ab. Der RCX verläuft entlang der linken Atrioventrikulargrube parallel zum Koronarsinus. Er gibt mehrere Marginaläste ab, die die Lateralwand des linken Ventrikels versorgen. Neben RIVA und RCX kann aus dem linkskoronaren Hauptstamm



■ **Abb. 2.1.** Anatomie des Koronargefäßsystems

ein dritter großer Ast hervorgehen, der dann als R. intermedius (RIM) bezeichnet wird und über die freie Wand des linken Ventrikels bis zur Apex zieht.

Die **rechte Herzkranzarterie (RCA)** entspringt aus dem rechten Sinus valsalva, verläuft entlang der rechten Atrioventrikulargrube, wo sie mehrere rechtsventrikuläre Äste abgibt, bis zur Crux cordis. Dort teilt sie sich in den R. interventricularis posterior (RIVP), der in der posterioren Interventrikulargrube verläuft und septale Äste abgibt, die den diaphragmalen Teil des Septums versorgen, und den R. posterolateralis dexter, der von der Crux cordis nach links verläuft und die diaphragmale Wand des linken Ventrikels versorgt. Aus dem proximalen Abschnitt der RCA entspringen die Konusarterie, die zum Conus pulmonalis zieht (sie kann auch ein eigenes Ostium oberhalb des RCA-Ostiums besitzen), und die Sinusknotenarterie, die meist ostiumnah entspringt und sich in mehrere Endäste zum Sinusknoten sowie zum rechten und linken Vorhof aufzweigt. Als Normvariante entspringt die Sinusknotenarterie nicht selten (in ca. 40% der Fälle) aus dem RCX.

Je nach individueller Ausprägung der großen Koronargefäße lassen sich verschiedene **Versorgungstypen** unterscheiden: Man spricht vom Normal-, Rechts- oder Linksversorgungstyp. Die größte Variabilität weisen dabei die RCA und der RCX auf, die sich hinsichtlich Größe und Länge meist umgekehrt zueinander verhalten. Dies gilt prinzipiell auch für den RIVA und den RIVP.

Von den genannten Normvarianten sind die relativ selten vorkommenden **Koronaranomalien** abzugrenzen, von denen einige keine funktionelle Bedeutung haben, während andere hämodynamisch bedeutsam sein können und daher eine Indikation für interventionelle oder operative Eingriffe darstellen. Verschiedene Koronaranomalien sind in ► Übersicht. 2.1 zusammengefasst.

2.1.2 Epidemiologie

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems führen die Todesursachenstatistik in westlichen Ländern nach wie vor deutlich an. Im Jahr 2003 zeichneten kardiovaskuläre Erkrankungen für 48% der Todesfälle in Deutschland verantwortlich. Unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind insbesondere die Atheroskle-

■ Übersicht 2.1. Koronaranomalien mit und ohne hämodynamische Relevanz

Koronaranomalien ohne funktionelle Bedeutung

- Ursprung des RCX aus dem rechten Koronarsinus
- Ursprung des RIVA aus dem rechten Koronarsinus
- Ursprung der LCA aus dem rechten Sinus valsalvae (benigne Form: Verlauf vor dem RVOT oder nach posterior hinter der Aortenwurzel)

Hämodynamisch bedeutsame Koronaranomalien

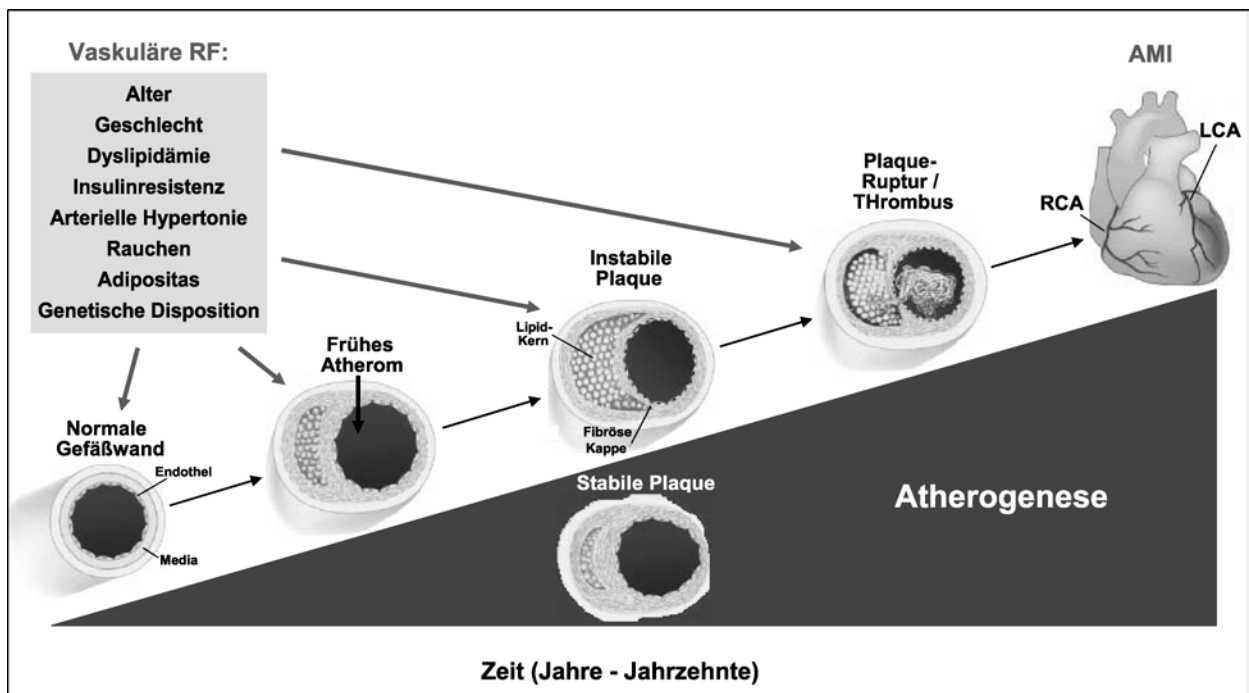
- Ursprung der LCA aus dem rechten Sinus valsalvae (maligne Form: Verlauf zwischen Aorta und RVOT)
- Koronar fisteln (mit Links-rechts-Shunt)
- Ursprung der LCA aus der A. pulmonalis (Bland-White-Garland-Syndrom)
- Ursprung der RCA aus dem linken Sinus valsalvae

rose und ihre Folgeerscheinungen wie KHK/Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit von Bedeutung. Die Atherosklerose ist somit die häufigste zum Tod führende Erkrankung in den westlichen Industriestaaten (American Heart Association 2005). Ihre Prävalenz steigt derzeit nicht zuletzt aufgrund einer Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Rauchen, Adipositas, Bewegungsmangel) weiter an. Somit zeichnen die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen für einen erheblichen Teil der Morbidität und der Mortalität sowie der Kosten im Gesundheitswesen verantwortlich.

Die Prävalenz der KHK ist vom Geschlecht abhängig und nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Sie beträgt bei Männern (Frauen) in der Altersgruppe 55–64 Jahre 13,1% (8,4%), in der Altersgruppe 65–74 Jahre 17,7% (11,1%) und in der Altersgruppe >75 Jahre 18,6% (16,1%; American Heart Association 2005). Bei Patienten mit chronischer, stabiler Angina-pectoris-Symptomatik beträgt die Sterblichkeit 2–3% pro Jahr (European Society of Cardiology 1997). Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (IAP, NSTEMI), die zumeist durch eine Plaqueruptur und thrombotische Auflagerungen ausgelöst werden, beträgt die Ereignisrate (Tod, Myokardinfarkt) innerhalb der ersten 72 h 2–4% und innerhalb der ersten 35 Tage 6–8% (OASIS-2 Investigators 1999).

- Als schwerwiegendste Folge der Atherosklerose erleiden in Deutschland jährlich ca. 300.000 Personen einen transmuralen Myokardinfarkt, von denen auch heute noch jeder zweite tödlich verläuft.

Da einem Großteil der betroffenen Patienten aufgrund der oft plötzlich einsetzenden Symptomatik und der gravierenden Folgen situationsbedingt nicht zu helfen ist (35% der Betroffenen erreichen nicht das Krankenhaus), kommt neben der Akutversorgung insbesondere der rechtzeitigen Identifizierung gefährdeter Personen und präventiven Maßnahmen eine überragende Bedeutung zu. Hierzu ist jedoch die detaillierte Kenntnis der pathogenetischen Zusammenhänge essenziell.



■ **Abb. 2.2.** Pathogenese der Atherosklerose. Einfluss vaskulärer Risikofaktoren auf Entstehung und Progression atherosklerotischer Plaques. (Mod. nach Libby 2002)

2.1.3 Pathogenese

Die Atherosklerose ist in den westlichen Industrienationen eine Volkskrankheit, die das gemeinsame Korrelat einer Reihe ischämischer Erkrankungen wie KHK/Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) darstellt und somit für einen erheblichen Teil der Morbidität und der Mortalität verantwortlich ist. Obgleich eine Reihe beeinflussbarer (Dyslipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Bewegungsmangel) und nichtbeeinflussbarer (Alter, männliches Geschlecht, genetische Disposition) kardiovaskulärer Risikofaktoren identifiziert werden konnte (► Kap. 1), sind die pathogenetischen Grundlagen atherosklerotischer Gefäßveränderungen bis heute nur unzulänglich bekannt. Insbesondere bleibt weitgehend unbekannt, wie die genannten Risikofaktoren zur Bildung und zur Progression atherosklerotischer Läsionen beitragen. Jedoch gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass sie sich im Sinne des »metabolischen Syndroms« gegenseitig bedingen und durch zusammenhängende Mechanismen über einen Zeitraum von Jahren bis Jahrzehnten Veränderungen an der Gefäßwand hervorrufen (■ Abb. 2.2). Für den chronischen Prozess der Atherogenese scheint insbesondere eine Imbalance pro- und antiinflammatorischer Mechanismen von Bedeutung zu sein (Libby u. Theroux 2005). Während man früher von einer reinen vaskulären »Lipidspeicherkrankheit« ausging, hat das Verständnis der Pathophysiologie der Atherosklerose während der letzten 10 Jahre somit einen bemerkenswerten Wandel erfahren.

Risikofaktoren

Verschiedene epidemiologische Untersuchungen, insbesondere die Framingham-Studie und die INTERHEART-Studie, haben eindeutig gezeigt, dass eine Reihe von Faktoren mit einem erhöh-

ten Risiko für die Entwicklung einer koronaren Atherosklerose, eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls sowie mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert ist. Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren sind:

- arterielle Hypertonie,
- Dyslipidämie,
- Diabetes mellitus,
- Rauchen,
- Übergewicht und
- genetische Disposition.

Darüber hinaus existieren möglicherweise weitere Faktoren, die mit einer Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos einhergehen. Nach therapeutischen bzw. präventiven Gesichtspunkten lassen sich die kardiovaskulären Risikofaktoren nach ihrer Wertigkeit für die Induktion atherosklerotischer Veränderungen sowie nach der Möglichkeit und dem Nutzen ihrer Beeinflussung in 4 Gruppen unterteilen (■ Tab. 2.1). Bezüglich der detaillierten Beschreibung der einzelnen Risikofaktoren wird auf ► Kap. 1 verwiesen.

Zelluläre Mechanismen der Atherogenese

Ätiologisch wird die Atherosklerose heute als multifaktorielles, chronisch-inflammatorisches Geschehen angesehen, an dem eine Reihe von Zelltypen wie Makrophagen, T-Lymphozyten, Thrombozyten, Endothelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen, die auf molekularer Ebene miteinander kommunizieren, beteiligt ist (Libby 2002; Libby u. Theroux 2005). Die initialen Veränderungen, die der Bildung atherosklerotischer Läsionen vorausgehen, sind durch eine Funktionsstörung des Endothels mit Veränderungen seiner Eigenschaften charakterisiert. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Dyslipidämie, hypertonieassoziierte vaso-konstriktorische Mediatoren und proinflammatorische Zytokine,

Tab. 2.1. Klassifikation der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren

Klasse	Risikofaktoren
I	Risikofaktoren, deren Beeinflussung das kardiovaskuläre Risiko eindeutig vermindert <ul style="list-style-type: none"> – Rauchen – Arterielle Hypertonie – Hypercholesterinämie/LDL-Erhöhung
II	Risikofaktoren, deren Beeinflussung das kardiovaskuläre Risiko wahrscheinlich vermindert <ul style="list-style-type: none"> – Diabetes mellitus – Linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie – Pathologische Glukosetoleranz – Erniedrigtes HDL-Cholesterin – Körperliche Inaktivität – (Intaraabdominelle) Adipositas
III	Beeinflussbare Risikofaktoren ohne sicheren Effizienznachweis <ul style="list-style-type: none"> – Hypertriglyceridämie – Alkoholabstinenz/geringer Alkoholkonsum – Lp(a) – Homocystein – Infektionen – C-reaktives Protein
IV	Risikofaktoren, die nicht beeinflusst werden können oder deren Beeinflussung schädlich sein könnte <ul style="list-style-type: none"> – Alter und Geschlecht – Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau – Familiäre Disposition

HDL »high-density lipoprotein«, *LDL* »low-density lipoprotein«, *Lp(a)* Lipoprotein (a).

die in übermäßigem Fettgewebe synthetisiert werden, führen insbesondere zu einer erhöhten Permeabilität für Lipoproteine, zur Hyperkoagulabilität und zur Induktion leukozytärer (L-Selektin, Integrine, PECAM-1) und endothelialer (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1) Adhäsionsmoleküle. Folgen dieser Veränderungen sind die Adhäsion und die Einwanderung von Entzündungszellen (Monozyten, Makrophagen, T-Lymphozyten) in die Gefäßwand, die u. a. durch die Interaktion von MCP-1 mit seinem Rezeptor CCR2 sowie durch IL-8 und Interferon- γ vermittelt wird und zur Akkumulation von Lipiden führt (»fatty streak«).

Die beteiligten Zelltypen produzieren und sezernieren zahlreiche vasoaktive Substanzen, Zytokine und Wachstumsfaktoren, die auto-/parakrin auf das umliegende Gewebe einwirken und v. a. durch chemotaktische und mitogene Effekte, Regulation der Apoptose, ROS-Bildung und ECM-Veränderungen die Progression atheromatöser Plaques induzieren (Libby 2002). Im weiteren Verlauf dieser chronisch-entzündlichen Gefäßerkrankung kommt es durch die Wirkungen der genannten Mediatoren zur weiteren chemotaktisch induzierten Einwanderung von Entzündungszellen und zur Migration glatter Gefäßmuskelzellen aus der Gefäßmedia in die Intima; hier proliferieren diese Zellen und tragen so zur Fibrosierung und Verdickung der Gefäßwand bei. Des Weiteren induzieren sie die Bildung einer komplexen ECM und sezernieren gemeinsam mit Endothelzellen und Monozyten sog. Matrixmetalloproteinasen (MMP), die eine Reihe zellulärer Reaktionen wie Aktivierung, Proliferation, Chemotaxis und Apoptose modulieren und die Destruktion von ECM induzieren.

Einzelne Matrixbestandteile – insbesondere Proteoglykane – binden Lipoproteine, verlängern somit ihre Verweildauer in der Intima und machen sie empfindlicher für Oxidation und Glykosylierung. Die so entstehenden oxidierten Phospholipide und Glykosylierungsprodukte unterhalten und verstärken den inflammatorischen Prozess.

- Die Vorhersagekraft der Serumwerte einzelner Entzündungsmarker bzw. -mediatoren (CRP, CD-40-Ligand, PIGF, IL-6) für kardiovaskuläre Erstereignisse sowie deren Präsenz in atherosklerotischen Plaques weist darauf hin, dass diese Mediatoren eine bedeutende Rolle für die Atherogenese spielen könnten.

Den genannten Mechanismen wird eine bedeutende Rolle für die Entstehung und die Progression neointimaler Läsionen zugeschrieben (Libby u. Theroux, 2005).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann sich durch den programmierten Zelltod (Apoptose) von Makrophagen und glatten Gefäßmuskelzellen ein nekrotischer, lipidreicher Kern ausbilden, der von einer fibrösen Membran überdeckt wird (»komplizierte Läsion«). Schließlich kann es im Rahmen des fortlaufenden Entzündungsprozesses durch apoptotische Vorgänge und durch die Aktivierung von MMP, die insbesondere durch aktivierte T-Lymphozyten induziert werden, zur Degradation von Matrixproteinen (Kollagen) und zur Ausdünnung der fibrösen Membran mit der Folge der Plaueinstabilität und schließlich der Plaqueruptur kommen (Libby 2002). Dieses akute Ereignis führt durch den Kontakt von Kollagen, Von-Willebrand-Faktor und des im Lipidkern befindlichen prothrombotischen »tissue factor« mit den koagulatorischen Proteinen des Blutes zur raschen Bildung thrombotischer Auflagerungen, die klinisch mit dem Bild des ACS assoziiert sind und bei einer kompletten Okklusion durch die Minderdurchblutung der distal gelegenen Organabschnitte je nach Versorgungsgebiet zu den dramatischen Folgen wie Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod führen können.

Klassifikation von Koronarstenosen

Der KHK liegen atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien zugrunde, die zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Stenosierung mit der Folge einer verminderten Koronarperfusion führen.

- Koronarstenosen werden neben dem durch sie hervorgerufenen Grad der Stenosierung in Abhängigkeit von Lokalisation, Länge, Kontur und Grad der Kalzifizierung nach ihrer Morphologie unterteilt. Darüber hinaus wird – insbesondere im Zusammenhang mit Revaskularisierungsmaßnahmen – der Koronarfluss angegeben.

Stenosegrad. Der Stenosegrad wird als prozentuale Reduktion des Gefäßlumens im Vergleich zu den angrenzenden Gefäßabschnitten angegeben. Im Rahmen der Koronarangiographie kann die Messung des Stenosegrades mithilfe integrierter Mess- und Auswertesysteme (automatische Konturerkennung) quantitativ erfolgen. Der erfahrene Untersucher ist jedoch in der Lage, eine visuelle, semiquantitative Einschätzung des Stenosegrades vorzunehmen, die vergleichbare Ergebnisse zeigt wie die rechnergestützte, quantitative Messung. Während punktgenaue Angaben (z. B. 67%) z. B. für wissenschaftliche Fragestellungen wichtig sein können, sind sie im Rahmen der klinischen Routinediagnostik nicht zweckmäßig. Unter therapeutischen und prognostischen Gesichtspunkten ist vielmehr eine graduelle Einteilung des Ste-

■ **Tab. 2.2.** Graduelle Einteilung von Koronarstenosen. (American Heart Association)

Stenosegrad [%]	Schweregrad
≤25	Wandunregelmäßigkeit
25–50	Leichtgradig
50–75	Mittelgradig
75–90	Höhergradig
>90	Hochgradig
100	Kompletter Verschluss

nosegrades sinnvoll, wie sie von der American Heart Association (AHA) empfohlen wird (■ Tab. 2.2).

! Cave

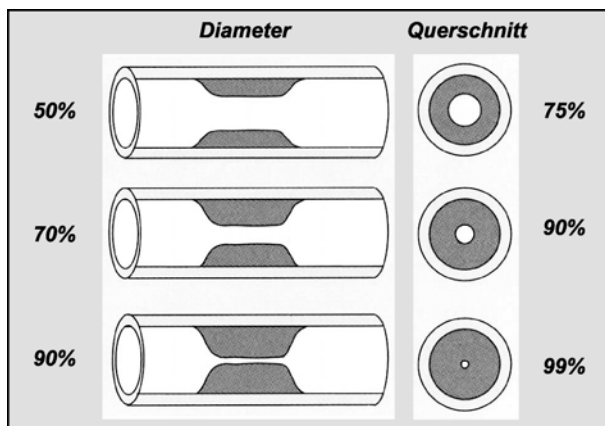
Wird der Gefäßdurchmesser beurteilt, so muss sich der Untersucher stets darüber bewusst sein, dass eine gewisse Reduktion des Diameters eine sehr viel ausgeprägtere Verminderung des Gefäßquerschnitts zur Folge hat (■ Abb. 2.3).

So bedingt ein angiographischer Stenosegrad von 70% eine Querschnittsverminderung um 90%, die meist bereits in Ruhe eine Einschränkung der Perfusion zur Folge hat.

Stenosemorphologie. Für Therapieentscheidungen (Indikation zur Revaskularisation; PCI vs. operative Myokardrevaskularisation) sind neben dem Stenosegrad insbesondere die Stenosemorphologie und -lokalisierung von Bedeutung. Je nach Lokalisation, Länge und Kontur der Stenose, der Kalzifizierung, dem Bezug zu Seitenästen sowie dem Vorhandensein intravasaler Thromben wird zwischen Typ-A-, Typ-B- und Typ-C-Stenosen unterschieden (■ Tab. 2.3).

- Die morphologische Beurteilung von Koronarstenosen bildet die Grundlage für die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen, die Risikoeinschätzung von Koronarinterventionen und die Auswahl des interventionellen Verfahrens.

Koronarfluss. Höhergradige Stenosen haben eine Verminderung des Koronarflusses bis hin zum kompletten Gefäßverschluss ohne Restperfusion zur Folge. Ab einem gewissen Stenosegrad



■ **Abb. 2.3.** Einschätzung des Stenosegrades. Vergleich der Verminderung von Durchmesser und Querschnitt

■ **Tab. 2.3.** Stenosemorphologie nach den Kriterien der AHA/ACC

Stenostyp	Charakteristika
A	Länge ≤1 cm Konzentrisch Gut erreichbar Stenose in Krümmung <45° Glatte Konturen Kein/wenig Kalk Kein kompletter Verschluss Keine Ostiumstenose Kein Seitenast mitbetroffen Kein Thrombus
B ^a	Länge 1–2 cm Exzentrisch Geschlängeltes Gefäß Stenose in Krümmung 45–90° Unregelmäßige Kontur Deutlich verkalkt Kompletter Verschluss, nicht älter als 3 Monate Ostiumstenose Bi- oder Trifurkationsstenose Thrombus
C ^b	Länge >2 cm Stark geschlängeltes Gefäß Stenose in Krümmung >90° Kompletter Verschluss, älter als 3 Monate Bedeutsamer, nicht zu schützender Seitenast in der Stenose Degenerierter Venenbypass

^a B1: ein Kriterium erfüllt; B2: 2 oder mehr Kriterien erfüllt.

^b C1: ein Kriterium erfüllt; C2: 2 oder mehr Kriterien erfüllt.

■ **Tab. 2.4.** Thrombolysis-in-Myocardial-Infarction- (TIMI-)Klassifikation des Koronarflusses

Klasse	Koronarfluss
0	Keine Perfusion
1	Passage des Kontrastmittels an der Stenose/Verschlussstelle ohne vollständige Anfärbung der distalen Gefäßanteile
2	Partielle Perfusion mit verzögerter, jedoch vollständiger Anfärbung der distalen Gefäßanteile
3	Prompte, vollständige Perfusion des Gefäßes

kommt es durch die Lumenreduktion zu einer Flussverzögerung in dem distalen Gefäßabschnitt, die im Rahmen der Koronarangiographie als verzögerter Kontrastmittelabstrom imponiert. Zur Beurteilung des Koronarflusses hat sich v. a. bei Patienten mit ACS oder Myokardinfarkt die TIMI-Klassifikation (Thrombolysis in Myocardial Infarction) bewährt, die ursprünglich zur Beurteilung des Therapieerfolges nach einer Thrombolysen eingeführt wurde (■ Tab. 2.4). Zumindest bei höhergradigen Koronarstenosen sollte stets der Koronarfluss angegeben werden.

Regulation der Koronardurchblutung

Die Koronarperfusion wird im Wesentlichen durch die Koronarmorphologie (Stenosen, Kollateralen, Koronarkompression bei Koronaraneurysmen, Shunts bei Koronararterien) und durch funktionelle Faktoren (Vasokonstriktion bei Koronarspasmen, Perfusionsdruck, diastolischer Aortendruck, diastolischer Vent-

rikeldruck, Sauerstoffbindungskapazität des Blutes, Sauerstoff-sättigung, Viskosität des Blutes) reguliert. Darüber hinaus können metabolische Faktoren und – insbesondere beim ACS – die Aktivierung des Gerinnungssystems bedeutsam sein. Das normale Koronarsystem ist in der Lage, die in Ruhe ausreichende Koronarperfusion in Belastungssituationen bis auf das 4-Fache zu steigern und so das Sauerstoffangebot dem erhöhten Sauerstoffbedarf anzupassen (**Koronarreserve**). Dies geschieht normalerweise durch eine aktive Dilatation der koronaren Widerstandsgefäße. Die **Koronarinsuffizienz** ist durch die Unfähigkeit des Koronarsystems charakterisiert, die Perfusion in Situationen eines erhöhten Sauerstoffbedarfs adäquat zu steigern; dies führt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot mit der Folge einer myokardialen Ischämie. Liegt eine Koronarstenose vor, so führt diese ab einem gewissen Grad der Stenosierung zu einer Abnahme des Perfusionsdruckes distal der Stenose. Bis zu einem Stenosegrad von etwa 50% kann dies durch eine Dilatation der nachgeschalteten Arteriolen mit konsekutiver Abnahme des poststenotischen Gefäßwiderstands kompensiert werden. Liegt jedoch eine höhergradige Stenose vor, so ist die Koronarreserve eingeschränkt, was ab einer bestimmten Belastungsstufe zu myokardialer Ischämie und Angina pectoris führt (**Ischämieschwelle**). Die Ischämieschwelle wird jedoch nicht nur durch den Grad der Stenosierung, der zu einer Abnahme des Sauerstoffangebots führt, sondern auch durch Faktoren, die eine Steigerung des Sauerstoffbedarfs zur Folge haben, determiniert.

- Die Myokardhypertrophie (erhöhtes Herzgewicht), eine Erhöhung der Herzfrequenz, eine Steigerung der Kontraktilität oder eine Erhöhung der myokardialen Wandspannung (Hypertrophie, Dilatation) können mit einer Verminderung der Ischämietoleranz assoziiert sein.

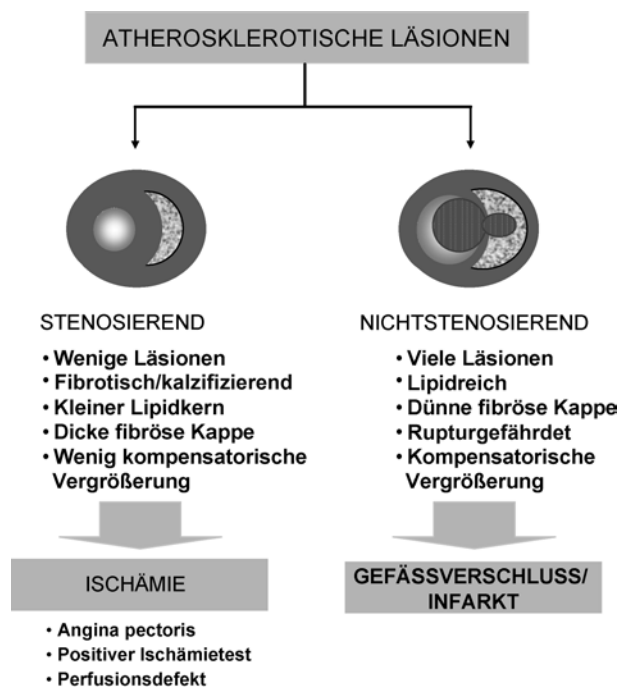
Stabile versus instabile Plaque

Entgegen der früheren Annahme, dass die Stenosierung eines atherosklerotisch veränderten Gefäßes durch progredientes Plaquewachstum langsam bis hin zur vollständigen Okklusion zunimmt, geht man nach heutigem Kenntnisstand davon aus, dass die Mehrzahl der akuten ischämischen Ereignisse durch die Ruptur eines meist nicht höhergradig okkludierenden Plaques und eine konsekutive Thrombusbildung ausgelöst wird. Autoptische Befunde und mithilfe des IVUS erzielte Beobachtungen zeigten übereinstimmend, dass atherosklerotische Läsionen sich nicht nur nach intraluminal ausbilden, sondern weitaus häufiger nach »außen« wachsen und sich somit v. a. nach abluminal ausbreiten (■ Abb. 2.4). Stenosierende Plaques sind meist durch einen relativ kleinen Lipidkern, der von einer dicken membranösen Deckplatte überdeckt wird, gekennzeichnet.

- Die flussbehindernden Läsionen schreiten nicht langsam kontinuierlich, sondern in plötzlichen Schritten fort, die wahrscheinlich durch akute, subklinisch verlaufende Plaqueerosionen bzw. -rupturen, In-situ-Thrombosen und spezifische Heilungsprozesse hervorgerufen werden.

Sie sind das typische Korrelat der belastungsinduzierten Angina pectoris.

Nach abluminal wachsende, vulnerable Plaques sind durch eine dünne fibröse Membran und einen lipidreichen Kern gekennzeichnet und neigen zur Ruptur, produzieren jedoch keine relevanten Stenosen. Sie werden daher auch als »instabile Plaques« bezeichnet.



■ **Abb. 2.4.** Unterschiedliche Formen atherosklerotischer Plaques. Dargestellt sind die Extremformen einer nach intraluminal wachsenden, stenosierenden Läsion, die zu Ischämie und Angina pectoris führt, und einer nach abluminal wachsenden, primär nichtstenosierenden Läsion (»vulnerable Plaque«), die durch Einriss der fibrösen Deckmembran und konsekutive Thrombusbildung zum Gefäßverschluss und Infarkt führt. (Mod. nach Libby u. Theroux 2005)

! Cave

Instabile Plaques rufen keine Symptome hervor, bis sie rupturieren, und führen dann direkt zum akuten Koronarsyndrom.

Diese Form atherosklerotischer Plaques, die in der Koronarangiographie nicht als relevante Stenosen zu erkennen sind, ist weitaus häufiger als stenosierende Läsionen. Demnach repräsentieren Koronarstenosen lediglich die »Spitze eines Eisbergs«, da flussbehindernde Stenosen meist von diffusen atherosklerotischen Gefäßveränderungen begleitet sind (Libby u. Theroux 2005). Die Erkenntnis der weiten Verbreitung fortgeschrittener, jedoch nicht flussbehindernder Koronarstenosen hat erhebliche Konsequenzen für das heutige Verständnis der ACS. Atherosklerose und KHK sind nicht als segmentale bzw. lokalisierte Erkrankung einzelner Gefäßabschnitte, sondern als generalisierte, chronisch-entzündliche Gefäßerkrankung anzusehen. Das Konzept der »interventionellen Kardiologie« darf demnach nicht auf die mechanische Wiedereröffnung stenosierter Gefäßabschnitte beschränkt sein, sondern muss darüber hinaus die Stabilisierung und Regression gleichzeitig bestehender, vulnerabler Plaques zum Ziel haben.

Pathophysiologie der akuten Koronarsyndrome

Nahezu alle ACS (IAP, NSTEMI, STEMI) werden durch die Ruptur atherosklerotischer Plaques und die konsekutive intrakoronare Thrombenbildung hervorgerufen. Für die Bildung von Koronarthromben ist eine Reihe mikroanatomischer Mechanismen verantwortlich. Autoptische Studien zeigten, dass die komplette

Ruptur der fibrösen Plaquemembran für die Mehrzahl letal verlaufender Koronarthrombosen ursächlich ist (Falk et al. 1995). Darüber hinaus sind auch oberflächliche Erosionen und Hämorrhagien innerhalb von Plaques von Bedeutung. Die überragende Bedeutung der Thrombenbildung für die Pathogenese der ACS ist heute gut belegt und wird u. a. durch bildgebende Verfahren sowie durch den Erfolg antithrombotischer bzw. fibrinolytischer Therapien verdeutlicht.

Rupturierte Plaques können die Thrombusbildung durch zahlreiche Mechanismen provozieren. So führt der Kontakt von Kollagen mit Extrazellulärmatrix zur Thrombozytenaktivierung. Darüber hinaus aktiviert Tissue factor, der von Makrophagen und glatten Gefäßmuskelzellen produziert und sezerniert wird, die Gerinnungskaskade. Diese in der rupturierten Plaque stattfindenden Mechanismen amplifizieren sich gegenseitig, da die Thrombinbildung ihrerseits die Aktivierung von Thrombozyten und anderen Zelltypen innerhalb atherosklerotischer Läsionen verstärkt. Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und die Freisetzung von Von-Willebrand-Faktor aus aktivierten Thrombozyten führt durch die Brückenbildung zwischen Thrombozyten zur Ausbildung jenes dichten, dreidimensionalen Netzwerks aus Thrombozyten und Fibrin, das für »weiße« arterielle Thromben charakteristisch ist. Neben atherosklerotischen Plaques selbst können auch Veränderungen der flüssigen Blutbestandteile zu Koronarthrombosen prädisponieren. »Plasminogenaktivator inhibitor-1« (PAI-1) wirkt den natürlichen fibrinolytischen Mechanismen des Körpers entgegen, indem er die urokinaseähnlichen (u-PA) und gewebsständigen (»tissue-type«) Plasminogenaktivatoren (t-PA) inhibiert und somit die Thrombenentstehung begünstigt. Diabetes und Adipositas sind mit erhöhten PAI-1-Serumspiegeln assoziiert, und hypertoniessoziierte Faktoren wie Angiotensin-II induzieren die PAI-1-Expression in zahlreichen Zelltypen. Darüber hinaus können rupturierte Plaques Tissue factor freisetzen, der die Thrombogenität des Blutes erhöht.

- Neben der »instabilen Plaque« wird das Risiko für akute ischämische Ereignisse auch wesentlich durch Veränderungen des Blutes determiniert.

Im Rahmen von ACS kann die Embolisation Tissue-factorreicher Debride aus den Kernen akut rupturierter Plaques in den Blutstrom zu distalen Thrombosierungen in der Mikrozirkulation führen. Solche distalen Embolisationen könnten ursächlich für das »No-reflow«-Phänomen sein, das sowohl iatrogene (Angioplastie) als auch spontane Plaquerupturen komplizieren kann und eine effektive Reperfusion der distalen Mikrozirkulation verhindert (Libby u. Theroux 2005).

2.2 Klinische Symptome und Diagnostik der stabilen koronaren Herzkrankheit

Die KHK ist die Manifestation atherosklerotischer Gefäßveränderungen an den Koronararterien. Durch die Entstehung atherosklerotischer Plaques kommt es zu mehr oder weniger ausgeprägten, akut auftretenden oder langsam progredienten Okklusionen der epikardialen Koronargefäße mit der Folge der myokardialen Ischämie. Dabei muss klinisch grundsätzlich zwischen der **stabilen KHK** und den **ACS** unterschieden werden. Morphologisches Korrelat der stabilen KHK ist eine hämodynamisch relevante Stenosierung in einer oder mehreren Koronararterien.

- Eine Stenose ist in der Regel hämodynamisch bedeutsam, wenn das Gefäßlumen um mehr als 70% eingengt ist.

Diagnostisch wegweisend sind die oft typische klinische Symptomatik mit belastungsabhängigen pektanginösen Beschwerden, ischämietypische Veränderungen im Ruhe-EKG (T-Negativierung, ST-Strecken-Senkung) und eine pathologische Ergometrie oder ein Ischämienachweis mit anderen Belastungsuntersuchungen (Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie, Stress-MRT). Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch die direkte Darstellung der Koronararterien mithilfe der Koronarangiographie oder anderer bildgebender Verfahren.

2.2.1 Klinische Symptome

Die KHK kann sich klinisch durch zahlreiche verschiedene Symptome bemerkbar machen oder durch pathologische Untersuchungsbefunde aufgedeckt werden. Als typisches Symptom der KHK gilt die Angina pectoris. Darüber hinaus wird häufig über eine Dyspnoesyndromatik geklagt, weitere Symptome sind Zeichen der Herzinsuffizienz und von Herzrhythmusstörungen. Jedoch kann der Krankheitsprozess auch klinisch asymptomatisch voranschreiten (stumme Ischämien), sodass die dramatischen Folgen der KHK wie Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod auch als Erstmanifestation ohne vorherige Symptomatik auftreten können.

- Eine detaillierte Anamnese (genaue Erfassung der Beschwerden, der körperlichen Belastbarkeit und der kardiovaskulären Risikofaktoren) ist für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer relevanten KHK und somit für das diagnostische sowie therapeutische Vorgehen von entscheidender Bedeutung.

Angina pectoris

Die Angina pectoris ist durch linksthorakale Schmerzen oder ein retrosternales Druck- bzw. Engegefühl mit Ausstrahlung in Arme, Kiefer, Schultern oder Rücken gekennzeichnet. Sie tritt typischerweise in Situationen körperlicher und/oder psychischer Belastung auf, die zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs führen, kann jedoch auch durch andere Trigger (z. B. Kälteexposition) ausgelöst werden. Grundsätzlich muss zwischen stabiler und instabiler Angina pectoris unterschieden werden. Bei der **stabilen Angina pectoris** treten die Beschwerden reproduzierbar unter körperlicher oder psychischer Belastung auf, und nach Beendigung der Belastung oder nach sublingualer Nitroglyzeringabe kommt es innerhalb kurzer Zeit (2–3 min) zu einer Linderung der Beschwerden. Als **instabile Angina pectoris** wird jede neu auftretende oder an Häufigkeit und Intensität zunehmende oder in Ruhe auftretende Angina bezeichnet. Sie spricht häufig erst verzögert auf eine sublinguale Nitroglyzeringabe an und kann von einer vegetativen Symptomatik begleitet sein. Die Klassifikation der Angina pectoris erfolgt nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS), ähnlich der NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz, in 4 Schweregrade (■ Tab. 2.5). Jedoch kann die Ischämieschwelle variieren, und die Schwere der Angina pectoris korreliert nicht linear mit dem Ausmaß des Gefäßbefalls oder der Prognose. Pektanginöse Beschwerden bei stabiler KHK sind in der Regel nicht akut lebensbedrohlich. Die jährliche Sterblichkeit von Patienten mit chronischer, stabiler Angina-pectoris-Symptomatik beträgt 2–3% (European Society of Cardiology 1997).

■ **Tab. 2.5.** Funktionelle Klassifikation des klinischen Schweregrades kardiovaskulärer Erkrankungen

Klasse	New York Heart Association (NYHA)	Canadian Cardiovascular Society (CCS)
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen (asymptomatisch)	Normale körperliche Aktivitäten, wie Gehen und Treppensteigen, rufen keine Angina hervor. Angina tritt bei starken, schnellen oder anhaltenden Belastungen während der Arbeit oder Freizeit auf
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Angina bei schnellem Gehen oder Treppensteigen, Bergauf gehen, Gehen oder Treppensteigen nach Aufstehen. Angina beim Gehen von mittleren Strecken (>100 m) auf ebener Erde sowie beim Treppensteigen nach mehr als einer Etage bei normaler Geschwindigkeit und unter normalen Bedingungen
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Angina beim Gehen von kurzen Strecken (<100 m) auf ebener Erde sowie beim Treppensteigen nach einer Etage unter normalen Bedingungen
IV	Unfähigkeit, irgendwelche körperlichen Belastungen ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt	Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastungen ohne Beschwerden auszuführen, Angina kann bereits in Ruhe vorhanden sein

Dyspnoe

Neben der Angina pectoris ist auch Luftnot (Dyspnoe) ein typisches Symptom der stenosierenden KHK. Sie wird daher auch als Anginaäquivalent bezeichnet. Die Einteilung erfolgt nach der NYHA-Klassifikation (■ Tab. 2.5).

Herzinsuffizienz

Nicht selten äußert sich eine KHK primär nicht durch Angina-pectoris-Beschwerden, sondern durch Zeichen einer Herzinsuffizienz (ischämische Kardiomyopathie). Diese kann Folge eines stattgehabten, stummen Myokardinfarkts sein. Andererseits können regionale Kontraktionsstörungen auch durch chronische Minderperfusion noch vitaler Myokardabschnitte bei höhergradigen Koronarstenosen bedingt sein (»hibernating myocardium«).

- Bei jeder neu diagnostizierten Herzinsuffizienz sollte auch eine invasive Darstellung der Koronarien erfolgen.

Zu den klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz gehören neben Dyspnoe und eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit insbesondere Zeichen der pulmonalvenösen Stauung, Hepatomegalie, Einflusstauung und periphere Ödeme.

Rhythmusstörungen

Herzrhythmusstörungen können Folge einer akuten Myokardischämie oder einer anschließenden Reperfusion im Rahmen eines ACS bzw. eines Myokardinfarkts sein. Darüber hinaus können auch rezidivierend auftretende Myokardischämien bei Überschreiten der Ischämieschwelle zum Auftreten von Arrhythmien führen (z. B. intermittierendes Vorhofflimmern). Schließlich können chronisch-ischämische Myokardschädigungen neben einer Beeinträchtigung der Pumpfunktion (ischämisch bedingte Herzinsuffizienz) ebenfalls Herzrhythmusstörungen zur Folge haben.

- Vor Einleitung therapeutischer (z. B. Kardioversion) oder präventiver Maßnahmen (z. B. ICD-Implantation) ist in jedem Fall eine detaillierte Diagnostik zur Ermittlung therapierbarer Ursachen (KHK, hypertensive Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Elektrolytstörungen) anzustreben.

Weitere Symptome

Die KHK kann sich auch in Form von atypischen Beschwerden bemerkbar machen. So müssen sich myokardiale Ischämien keineswegs immer als typische Angina pectoris äußern, sondern können z. B. als Zahn- oder Bauchschmerzen empfunden werden. Ein belastungsabhängiger Schmerzcharakter bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren sollte immer auch an eine KHK denken lassen. Seltener Folgen myokardialer Ischämien sind Schwindel und Synkopen (bei belastungsinduzierten Rhythmusstörungen).

Stumme Myokardischämien

Postmortale Untersuchungen z. B. an Verkehrsoptern haben gezeigt, dass sich atherosklerotische Veränderungen an den Koronarien in westlichen Ländern häufig bereits im Jugendalter entwickeln und unter Erwachsenen, auch wenn sie während ihres Lebens asymptomatisch waren, weit verbreitet sind. Stumme Ischämien treten relativ häufig als zusätzliche Episoden bei zumeist symptomatischen Patienten auf. Jedoch kann es – insbesondere bei Diabetikern und älteren Patienten – trotz des Vorliegens einer relevanten KHK auch ausschließlich oder ganz überwiegend zu stummen Ischämien ohne klinische Symptomatik kommen. Belastungstests bei asymptomatischen Patienten können stumme Myokardischämien aufdecken (z. B. belastungsinduzierte EKG-Veränderungen), die nicht von einer Angina pectoris begleitet sind. Koronarangiographische Untersuchungen derartiger Personen zeigen häufig mehr oder weniger okkludierende atherosklerotische Plaques.

Differenzialdiagnosen

Angina pectoris ähnliche thorakale Beschwerden können durch zahlreiche kardiale oder nichtkardiale Erkrankungen ausgelöst werden. Die Differenzialdiagnose umfasst eine Reihe kardio-

■ **Tab. 2.6.** Differenzialdiagnose thorakaler Beschwerden. (Nach Dietz u. Rauch 2003)

Organsysteme	Erkrankungen
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Akuter oder subakuter Myokardinfarkt, Myokarditis, Perikarditis, Aortendissektion, Kardiomyopathie, Vitien (insbesondere Aortenstenose), Mitralklappenprolaps, hypertensive Krisen, (supra)ventrikuläre Tachykardien, Postkardiotomiesyndrom (Dressler-Syndrom)
Mediastinale Erkrankungen	Tumor, Raumforderungen, Mediastinitis, Aortenaneurysma
Pulmonale Erkrankungen	Lungenembolie, Pleuritis, Pneumonie, Pneumothorax, Tumor, Metastasen, Raumforderungen
Erkrankungen des Nerven- und Bewegungsapparates	HWS-BWS-Syndrome, Interkostalneuralgien, Tietze-Syndrom (schmerzhafte Sternalansätze der zweiten und dritten Rippe), M. Zoster, Myopathien, Metastasen
Gastrointestinale Erkrankungen	Refluxösophagitis, Hiatushernie, Ösophagusdivertikel, Ösophagusspasmen, Achalasie, Gastritis, Ulkuskrankheit, Gallen-, Pankreas- und Milzerkrankungen, Roemheld-Syndrom
Vegetative und psychische Erkrankungen	Funktionelle Herzbeschwerden, Panikattacken, latente Depressionen, Hyperventilationssyndrom

BWS Brustwirbelsäule, HWS Halswirbelsäule.

vaskulärer, mediastinaler, pulmonaler, gastrointestinaler und vegetativ-psychischer Erkrankungen sowie Erkrankungen des Nerven- und Bewegungsapparates (■ Tab. 2.6). Zur Abgrenzung der einzelnen Erkrankungen sind die anamnestischen Angaben des Patienten (z. B. Schmerzcharakter, Risikofaktoren) wichtig. Darüber hinaus liefern die körperliche Untersuchung und die Befunde der Basisdiagnostik (z. B. Ruhe-EKG, Echokardiographie) wichtige differenzialdiagnostische Hinweise, die eine gezielte weiterführende Diagnostik ermöglichen. Im Zweifelsfall sollten Belastungsuntersuchungen oder bildgebende Verfahren (Koronarangiographie) veranlasst werden.

2.2.2 Nichtinvasive Diagnostik

Körperliche Untersuchung

- Bei jedem Verdacht auf eine KHK sollte ein gründlicher internistischer Status mit Untersuchung aller Organsysteme erhoben werden.

Die körperliche Untersuchung ist bei Patienten mit stabiler Angina häufig normal, kann aber Manifestationen einer Atherosklerose an anderer Stelle aufdecken, wie ein abdominelles Aortenaneurysma, Strömungsgeräusche über den Karotiden oder abgeschwächte arterielle Pulse an den unteren Extremitäten. Darüber hinaus können direkte (Größe, Gewicht, Body-Mass-Index bzw. Taillenumfang bei Adipositas) oder indirekte Zeichen kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Xanthelasmen und Xanthome bei Dyslipidämie) bestehen.

Bei der Auskultation können Gefäßgeräusche, ein dritter und/oder vierter Herzton und ggf. auch Herzgeräusche wie ein apikales Systolikum (z. B. bei Mitralklappeninsuffizienz infolge eines stattgehabten Myokardinfarkts mit Papillarmuskeldysfunktion) oder ein aortales Systolikum mit Fortleitung in die Karotiden (bei Aortenklappenstenose als alternative Ursache für pektanginöse Beschwerden) auffallen. Ebenso müssen eine HCM und eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.

Labordiagnostik

Die Diagnose einer stabilen KHK wird primär nicht anhand von Laborparametern, sondern anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, Belastungstests und bildgebender Verfahren gestellt. Dennoch sind einige Laboruntersuchungen hilfreich, um Risikofaktoren zu detektieren und das Risiko für koronare Ereignis-

nisse einschätzen zu können. Neben einem kleinen Blutbild (ggf. Differenzialblutbild) und der Bestimmung der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium) sollten Serum und Urin auf Zeichen eines Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker, ggf. oraler Glucosetoleranztest, ggf. HbA_{1c}, ggf. Glucose im Urin), einer Nierenerkrankung (einschließlich Mikroalbuminurie) oder einer Fettstoffwechselstörung [Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, ggf. Lp(a)] untersucht werden, da diese Erkrankungen die Atherogenese beschleunigen. Ebenso sollten, falls auf Grundlage der Untersuchungsbefunde oder vor weitergehenden diagnostischen Maßnahmen (Katheteruntersuchung) indiziert, die Parameter der Schilddrüsenfunktion bestimmt werden. Zum Ausschluss eines ACS kann die Bestimmung myokardialer Marker wie cTnT bzw. cTnI, Kreatinkinase (CK) und der CK-MB-Isoform notwendig sein (► Abschn. 2.4).

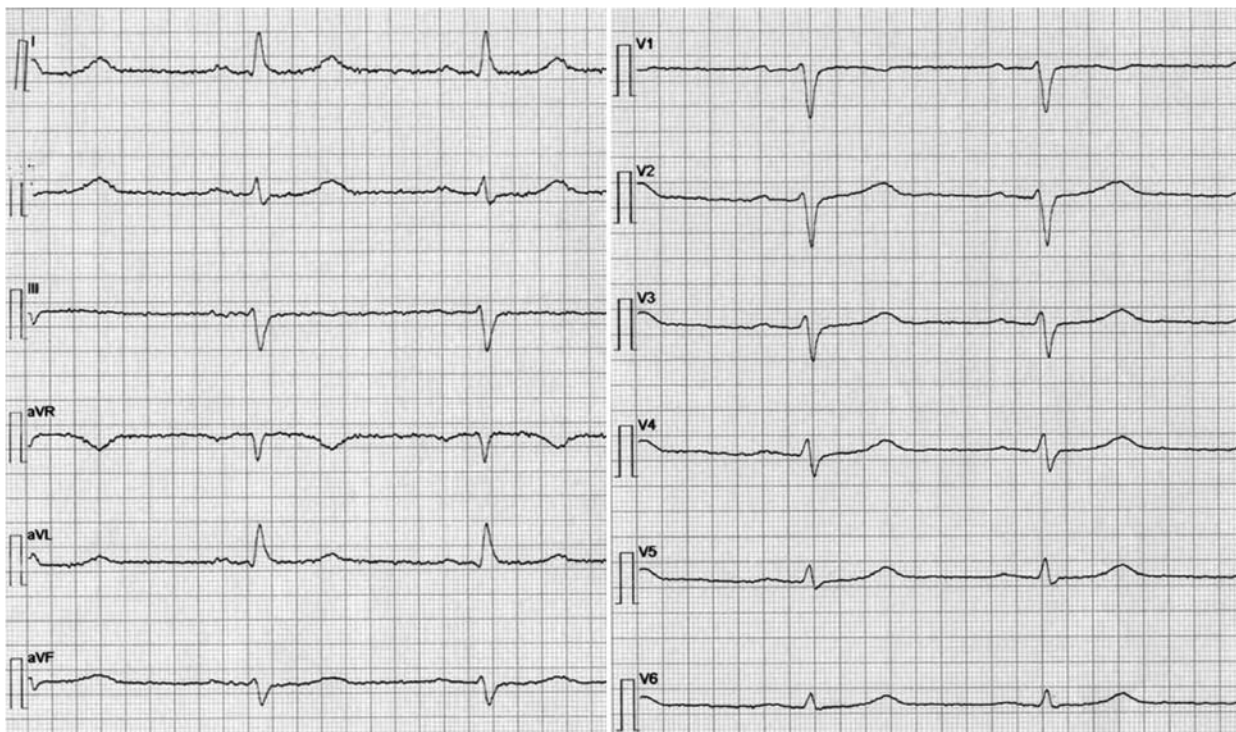
Thoraxröntgen

Eine Thoraxröntgenaufnahme ist bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden meist indiziert, da sie andere Ursachen (z. B. Erkrankungen der Thoraxwand, der Lunge oder anderer thorakaler Organe, Herzklappenfehler) sowie die Folgen einer KHK (z. B. Kardiomegalie, ventrikuläres Aneurysma, Zeichen der Herzinsuffizienz wie pulmonalvenöse Stauung) aufdecken kann. Die letztgenannten Zeichen machen die Diagnose einer ischämischen Herzerkrankung wahrscheinlich und sind für die Beurteilung des Ausmaßes der myokardialen Schädigung wichtig.

Ruheelektrokardiographie

Das 12-Kanal-EKG in Ruhe ist bei etwa der Hälfte der Patienten mit typischer Angina pectoris normal (■ Abb. 2.5). Bei der anderen Hälfte bestehen mehr oder weniger charakteristische Veränderungen, die auf eine KHK hindeuten können. Je nach Lokalisation der EKG-Veränderungen lassen sich bereits Rückschlüsse auf das betroffene Myokardareal bzw. Koronargefäß ziehen: Die Ableitungen II, III und aVF repräsentieren die inferiore Wand (beim Normalversorgungstyp Versorgungsgebiet der RCA), Ableitungen V₁-V₄ die Vorderwand (Versorgungsgebiet der LAD) und Ableitungen V₅-V₆ die laterale Wand des linken Ventrikels (Versorgungsgebiet des RCX).

Zeichen eines alten Myokardinfarkts (Pardée-Q, R-Verlust) können auf eine KHK hinweisen. Ebenso können in Ruhe vorhandene Repolarisationsstörungen (ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen), Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie (positiver Sokolow-Lyon-Index) und intraventrikuläre Leitungs-



▣ **Abb. 2.5.** 12-Kanal-EKG in Ruhe: Normalbefund

störungen auf eine KHK hindeuten, sind jedoch als unspezifisch anzusehen, da sie auch bei perikardialen, myokardialen und valvulären Herzerkrankungen sowie vorübergehend bei Angst, Lagewechsel, unter dem Einfluss bestimmter Arzneimittel und bei Ösophaguserkrankungen auftreten können. Dynamische ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen, die parallel zu pektanginösen Beschwerden auftreten, sind als spezifischer für eine KHK anzusehen. Ebenso können intermittierend oder permanent auftretende Herzrhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern) auf eine KHK hinweisen.

Belastungselektrokardiographie

Das Belastungs-EKG dient der Identifizierung von Myokardischämien, die während körperlicher Belastung bei Überschreiten der Ischämieschwelle, nicht jedoch in Ruhe auftreten. Es ist bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK, die ein normales Ruhe-EKG oder unspezifische EKG-Veränderungen aufweisen, indiziert. Indikationen, Kontraindikationen und Abbruchkriterien des Belastungs-EKG sind in ► Übersicht 2.2 aufgeführt.

Signifikante Stenosen (in der Regel >70%ige Lumenreduktion) epikardialer Koronararterien führen zu einer Einschränkung

▣ Übersicht 2.2. Belastungs-EKG

Indikationen

- Symptomatische Patienten mit Verdacht auf KHK (stabile Angina pectoris)
- Asymptomatische Patienten mit hohem Risiko für eine KHK (ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil)
- Patienten mit bekannter KHK und signifikanter Veränderung des klinischen Bildes

Kontraindikationen

- IAP oder ACS
- Frischer (akuter) Myokardinfarkt
- Aortenklappenstenose
- HOCM
- Dekompensierte oder schwere Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III–IV)
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie
- Begleiterkrankungen des Bewegungsapparates, die eine körperliche Belastung unmöglich machen
- Schwere Begleiterkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung

Abbruchkriterien

- Signifikante ST-Strecken-Veränderungen
- Angina pectoris
- Komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen (≥3er Salve)
- Höhergradiger SA-Block, AV-Block, Schenkelblock
- Übermäßiger Blutdruckanstieg ($RR_{\text{sys}} > 220$ mmHg, $RR_{\text{diast}} > 120$ mmHg)
- Blutdruckabfall unter Belastung
- Herzfrequenzabfall unter Belastung bzw. fehlender Herzfrequenzanstieg
- Erreichen der Ausbelastungsherzfrequenz (submaximale Herzfrequenz)^a
- Signifikante Dyspnoe
- Periphere Erschöpfung

^a Die Ausbelastungsherzfrequenz (submaximale Herzfrequenz) ist definiert als $220 - \text{Lebensalter} \times 0,85$.

kung der Koronarreserve bei in Ruhe noch ausreichender Perfusion, mit der Folge einer belastungsinduzierten myokardialen Ischämie. Da die intramyokardialen Gefäße von epikardial nach subendokardial verlaufen, treten myokardiale Ischämien zuerst in den subendokardialen Abschnitten auf. Diese intramuralen Ischämien verursachen im Oberflächen-EKG charakteristische Repolarisationsstörungen, die als T-Negativierungen bzw. ST-Strecken-Senkungen sichtbar sind. Demgegenüber führen transmurale Ischämien klassischerweise zu ST-Strecken-Hebungen, die als typische EKG-Veränderungen des akuten STEMI anzusehen sind. Als Zeichen einer myokardialen Ischämie sind nur horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkungen $>0,2$ mV anzusehen, während ascendierende ST-Strecken-Senkungen nicht beweisend für eine Myokardischämie sind.

- Voraussetzung für die Verwertbarkeit des Belastungs-EKG ist, dass die altersspezifische Ausbelastungsherzfrequenz (► Übersicht 2.2) erreicht wird.

Dies ist jedoch nur bei 36% der Patienten zu erwarten (Gauri et al. 2001). Bei folgenden Befunden im Ruhe-EKG sind ST-Strecken-Veränderungen im Belastungs-EKG nicht verwertbar:

- ST-Strecken-Senkung >1 mV,
- kompletter Linksschenkelblock (QRS-Breite >120 ms),
- Schrittmacherstimulation (Kammerstimulation),
- Präexzitationssyndrome und
- digitalisbedingte Repolarisationsstörungen.

In diesen Fällen können jedoch andere Zeichen myokardialer Ischämien wie pektanginöse Beschwerden, Rhythmusstörungen oder Blutdruckabfall auftreten bzw. sind alternative Belastungsuntersuchungen (Myokardszintigraphie, Stressechokardiographie, MRT; Gibbons et al. 2002a) indiziert.

Die Sensitivität des Belastungs-EKG hinsichtlich der Identifizierung einer relevanten Koronarstenose beträgt unter Ausbelastungsbedingungen ca. 70%, die Spezifität liegt bei 70–85%, der positiv-prädiktive Wert beträgt 70%.

ⓘ Cave

Eine KHK kann durch ein negatives Belastungs-EKG nicht ausgeschlossen werden.

Insbesondere bei Patienten, die nicht hinreichend belastet werden können, und solchen, die ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, ist eine weiterführende Diagnostik angezeigt (Baer 2007; Dietz u. Rauch 2003; Gibbons et al. 2002b).

Langzeitelektrokardiographie

Im Rahmen der myokardialen Ischämiediagnostik ist das Langzeit-EKG primär nicht indiziert. Jedoch kann die EKG-Registrierung für 24 h bei Verdacht auf arrhythmiebedingte Angina pectoris, bei Verdacht auf Prinzmetal-Angina sowie zur Identifizierung ischämiebedingter, intermittierend auftretender Rhythmusstörungen hilfreich sein.

Echokardiographie

Mit Hilfe der Echokardiographie können myokardiale Strukturen, Herzklappen und Kavitäten, nicht jedoch die Koronargefäße sichtbar gemacht werden. Daher ist die direkte Detektion von Gefäßstenosen mit dieser Methode nicht möglich. Jedoch können sich indirekte Zeichen einer KHK im Sinne von segmentalen Kontraktionsstörungen (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie) zeigen. Diese können Folge eines Myokardinfarkts (meist akine-

tische oder dyskinetische Areale, häufig verbunden mit einer narbenbedingten Wandverdünnung) oder Folge einer chronischen Ischämie vitaler Myokardabschnitte bei hochgradiger Koronarstenose sein (Hibernating myocardium). Des Weiteren dient die Echokardiographie der differenzialdiagnostischen Abklärung bei Dyspnoe und/oder thorakalen Beschwerden unklarer Genese. So können valvuläre und myokardiale Erkrankungen diagnostiziert oder ausgeschlossen und die links- sowie rechtsventrikuläre Funktion beurteilt und quantifiziert werden. Bei Patienten nach Myokardinfarkt kann im Rahmen der Infarktnachsorge eine Prognose- bzw. Risikoabschätzung erfolgen.

Stressechokardiographie

Die Stressechokardiographie kann zum Vitalitätsnachweis in minderperfundierte Myokard oder zur Detektion myokardialer Ischämien eingesetzt werden. Sie wird entweder mithilfe konventioneller dynamischer (Ergometer) oder mithilfe pharmakologischer (Dobutamin, Dipyridamol) Belastung durchgeführt. Liegt eine segmentale Kontraktionsstörung vor, so kann mit der »Low-dose«-Dobutamin-Echokardiographie (5–10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zwischen einer Infarktnarbe nach abgelaufenem Myokardinfarkt und Hibernating myocardium bei chronischer Myokardischämie differenziert werden. Bei erhaltener Vitalität kommt es durch die positiv-inotrope Wirkung zu einer Verbesserung der in Ruhe gestörten Kontraktilität. Ein solcher Befund besitzt therapeutische Konsequenz, da sich durch eine Revaskularisation eine Verbesserung der Pumpfunktion erzielen lässt. Ist die Kontraktilität in Ruhe normal, so sind zur Detektion myokardialer Ischämien höhere Belastungsstufen (Ergometrie, Dobutamin 20–40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) bis zum Erreichen der submaximalen Herzfrequenz notwendig. Der unter Belastung bzw. pharmakologischer Stimulation erhöhte myokardiale O_2 -Verbrauch führt bei unzureichender Bedarfsanpassung der Koronarperfusion zur lokalisierten Myokardischämie, die wiederum eine segmentale Kontraktionsstörung zur Folge hat. Die Stressechokardiographie bietet im Vergleich zum alleinigen Belastungs-EKG eine höhere Sensitivität (83–95%) und Spezifität (82–91%).

- Abbruchkriterien bei Stressechokardiographie sind neu auftretende Wandbewegungsstörungen, signifikante ST-Strecken-Senkungen und ventrikuläre Arrhythmien.

Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie in SPECT-Technik dient der Darstellung der Myokardperfusion in Ruhe und unter Belastung (ergometrisch oder pharmakologisch). Etwa eine Minute vor Beendigung der Belastung wird ein Radiotracer [z. B. Thallium-201 (^{201}Tl) oder Methoxysobutylisonitril (MIBI)] injiziert, dessen Aktivität sich entsprechend des Durchblutungsmusters im Myokard anreichert und in der anschließenden Szintigraphie sichtbar gemacht wird. Anschließend erfolgt die Ruheuntersuchung nach erneuter Injektion des Radiotracers unter Ruhebedingungen. Zur Beurteilung der Untersuchung werden alle Schnittbilder ausgewertet, die in den Ebenen parallel zu den Hauptachsen des linken Ventrikels (transversal, sagittal) rekonstruiert wurden. Der Vergleich zwischen den Befunden der Belastungs- und der Ruheuntersuchung erlaubt die Differenzierung zwischen Myokardnarbe (irreversibler Defekt) und reversibler belastungsinduzierter Ischämie (■ Abb. 2.6).

Im Rahmen der Primärdiagnostik bei Verdacht auf eine KHK kann die Myokardszintigraphie bei Patienten mit mäßigem Ri-

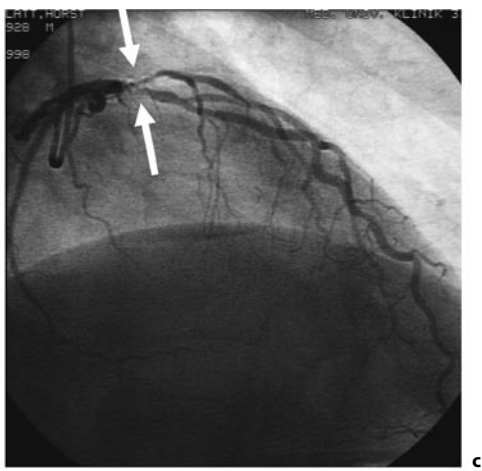
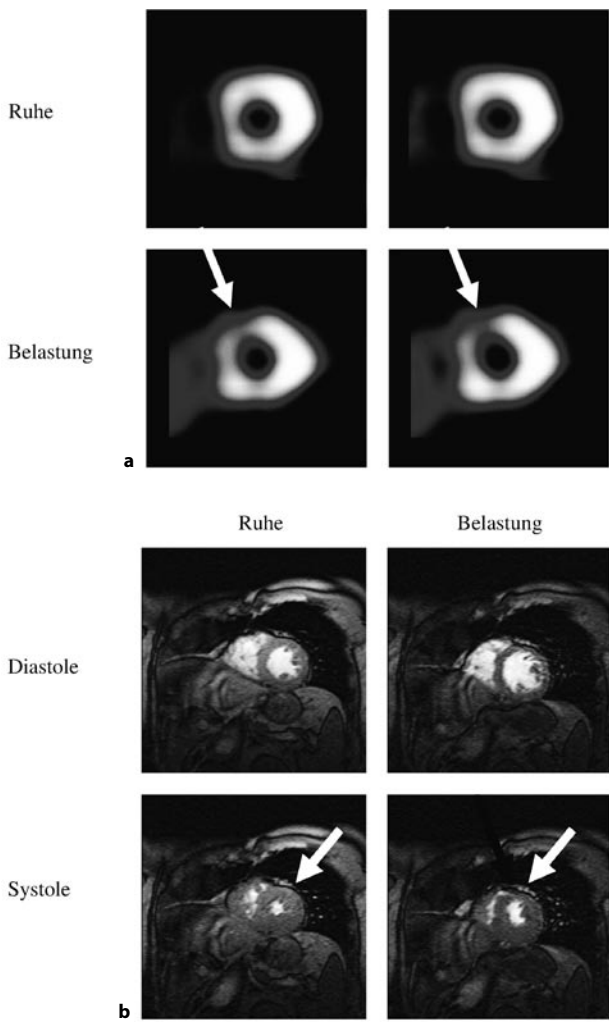


Abb. 2.6a–c. Ischämiediagnostik mit Myokardszintigraphie (Perfusionsstörung) und Magnetresonanztomographie (Wandbewegungsstörung). Durch Vergleich von Ruhe und Belastungsuntersuchungen lassen sich ischämische Myokardareale identifizieren. **a** Die Myokardszintigraphie zeigt unter pharmakologischer Belastung in der kurzen Achse eine Minderbelegung (Pfeil) im Bereich des Septums und der Vorderwand. **b** In kongruenten Kurzachsenschnitten findet sich in der Dobutamin-Magnetresonanztomographie eine Wandbewegungsstörung antero-septal (Pfeil), der eine **(c)** hochgradige Stenose der linken Herzkranzarterie zugrunde liegt (Pfeile)

siko indiziert sein, wenn alle vorangehenden Untersuchungen es nicht erlauben, eine KHK mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen oder auszuschließen (z. B. nichtinterpretierbares Belastungs-EKG), oder bei einer Diskrepanz zwischen den klinischen Symptomen und dem angiographischen Befund. Bei Patienten mit gesicherter KHK dient sie der Beantwortung spezieller Fragestellungen (z. B. funktionelle Bedeutung einer Koronarstenose bei unklarem Angiographiebefund oder Vitalitätsnachweis vor Revaskularisationsmaßnahmen). Sensitivität und Spezifität für den Nachweis einer relevanten KHK betragen jeweils ca. 90%. Für den Vitalitätsnachweis stellt die FDG-PET den Goldstandard dar, da sie sensitiv zwischen Hibernating myocardium und Myokardnarbe differenzieren kann. Die RNV kann zur Analyse der globalen Pumpfunktion (EF) und zur Detektion regionaler Wandbewegungsstörungen eingesetzt werden.

Nichtinvasive Darstellung der Koronarien

Die Koronarmorphologie kann grundsätzlich auch mit nichtinvasiven Methoden wie CT und MRT dargestellt werden. Obgleich diese neuen bildgebenden Verfahren zur Beurteilung der epikardialen Koronargefäße bereits eine hohe räumliche Auflösung erreicht haben, stellen sie im Rahmen der Routinediagnostik derzeit noch keine zuverlässige Alternative zur invasiven Koronarangiographie dar. Während die proximalen Gefäßabschnitte meist

detaillgenau dargestellt werden können, ist die Beurteilung der distaleren Abschnitte und der Seitenäste weiterhin nur mit Einschränkungen möglich, sodass die nicht invasive Koronar-diagnostik aktuell noch keinen definierten Platz im diagnostischen Algorithmus der koronaren Herzerkrankung hat.

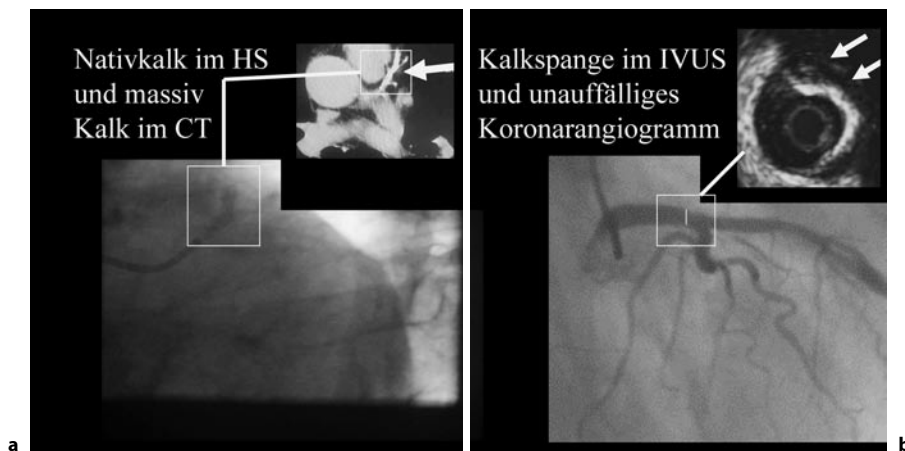
Computertomographie. Die computertomographische Darstellung der Koronararterien verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele:

- Detektion und Quantifizierung von Koronarkalk (z. B. Agatston-Kalk-Score) sowie
- angiographische Darstellung der proximalen Koronargefäße und der Bypassgefäße.

Mithilfe des »Kalk-Scoring« soll das Ausmaß einer koronaren Verkalkung quantifiziert werden, das mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit dem Vorliegen relevanter Koronarstenosen korreliert.

- ⦿ Während die Spezifität des Kalk-Scoring als gering anzusehen ist, hat ein fehlender Nachweis von Koronarkalk einen hohen negativ-prädiktiven Wert für den Ausschluss einer KHK.

Moderne Verfahren wie EBCT und MSCT, mit denen sich eine höhere zeitliche und räumliche Auflösung erzielen lässt, erlauben bei ausgewählten Patienten durch dreidimensionale Rekonstruk-



■ **Abb. 2.7a,b.** Verkalkungen in den Koronararterien sind nicht gleichbedeutend mit dem Nachweis von bedeutsamen Koronarstenosen. **a** zeigt in der Röntgendurchleuchtung Kalk in Projektion auf die zentralen Abschnitte der linken Koronararterie. In der CT-Diagnostik finden sich

übereinstimmend massive Verkalkungen (Pfeil) der linken Koronararterie. **b** zeigt dagegen ein weitgehend unauffälliges Koronarangiogramm trotz der ausgedehnten Verkalkungen und dem Nachweis einer Kalksichel im intravaskulären Ultraschall (IVUS) bei noch weitem Gefäßlumen

tion eine angiographische Darstellung der proximalen Koronarien (■ Abb. 2.7a). Limitierende Faktoren sind jedoch weiterhin Bewegungsartefakte (trotz EKG-Triggerung), Unsicherheit bei der Beurteilung verkalkter Gefäßregionen und Stent-Gefäßabschnitte, ein relativ hoher Kontrastmittelverbrauch und die erheblich höhere Strahlenbelastung der MSCT-Angiographie im Vergleich zur konventionellen diagnostischen Koronarangiographie.

Magnetresonanztomographie. Ähnlich der CT-Angiographie lassen sich mithilfe moderner MRT-Technologien die proximalen Abschnitte der Koronarien, nicht jedoch distale Abschnitte und Seitenäste, zuverlässig darstellen (■ Abb. 2.7b). Im Vergleich zur konventionellen Koronarangiographie werden zur Detektion einer KHK derzeit nur eine Sensitivität von 63–90% und eine Spezifität von 71–90% erreicht. Limitiert ist die kardiale MRT durch die in Kombination mit der schnellen zyklusabhängigen Eigenbewegung der Koronarien nicht ausreichende räumliche Auflösung. Nach Bypassoperationen kann die Beurteilbarkeit durch Artefakte im Bereich von Sternalzerklagen oder hämodynamischen Clips erschwert werden. Vorteile der Radio-MRT bestehen in der Möglichkeit, gleichzeitig mit der Koronardarstellung auch funktionelle Untersuchungen (z. B. Myokardperfusion und Koronarfluss) durchführen zu können, sowie die Verwendung nichtjodhaltiger Kontrastmittel bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

2.2.3 Invasive diagnostische Herzkatheteruntersuchung

Die diagnostische Linksherzkatheteruntersuchung umfasst die Darstellung des linken Ventrikels (**Lävokardiographie**), die Darstellung der Koronararterien (**selektive Koronarangiographie**) sowie die Registrierung der Druckwerte in Aorta und linkem Ventrikel. Routinezugang für die Linksherzkatheteruntersuchung ist die A. femoralis communis (nach **Judkins**), alternativ kann auch die A. brachialis (nach **Sones**) oder die A. radialis punktiert werden (z. B. bei pAVK oder entzündlichen Hautveränderungen im Bereich der Leiste). Nach arterieller Gefäßpunktion erfolgt die Anlage einer Katheterschleuse in Seldinger-Technik, über die die einzelnen Katheter in das arterielle System eingebracht und retrograd zum Herzen vorgeschoben werden.

nik, über die die einzelnen Katheter in das arterielle System eingebracht und retrograd zum Herzen vorgeschoben werden.

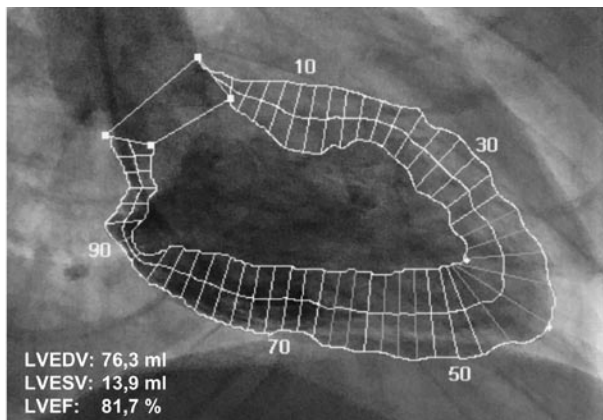
Ventrikulographie (Lävokardiographie)

Die Darstellung des linken Ventrikels mit Kontrastmittel dient im Wesentlichen der Beurteilung der Größe (LVEDV und LVESV) sowie Funktion (LVEF) des linken Herzens. Neben der globalen Pumpfunktion können regionale Wandbewegungsstörungen sowie der Funktionszustand der Mitral- und Aortenklappe beurteilt werden. Als Standardkatheter für die Ventrikulographie findet der **Pigtail-Katheter** Verwendung, der nach retrograder Sondierung des linken Ventrikels mittkavitär platziert wird. Anschließend erfolgt die Registrierung der linksventrikulären Druckkurve mit Bestimmung des LVEDP. Nach korrekter Positionierung wird der Katheter an eine Hochdruckinjektionspumpe angeschlossen, über die unter laufender Durchleuchtung 20–40 ml Kontrastmittel mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 10–15 ml/s injiziert werden. Für die Routinediagnostik wird das Lävokardiogramm in den 2 Projektionsebenen 30°RAO und 60°LAO aufgezeichnet. Jeweils enddiastolisch und endsystolisch erfolgt nach Markierung der Aortenklappenebene und des Apex die semiautomatische Erkennung der Ventrikelkontur, über die das LVEDV und das LVESV sowie die EF berechnet werden (■ Abb. 2.8). Bei einem normalen linken Ventrikel beträgt der enddiastolische Volumenindex 75–100 ml/m², der endsystolische Volumenindex 25–45 ml/m², der Schlagvolumenindex 40–70 ml/m² und die EF 55–65%.

⚠ Cave

Bei mechanischen Klappenprothesen in Aortenposition, bei florider Aortenklappenendokarditis sowie bei Verdacht auf eine Perforation oder gedeckte Ruptur der freien Wand nach akutem Myokardinfarkt ist die retrograde Linksherzsondierung streng kontraindiziert.

Ebenso muss berücksichtigt werden, dass die Kontrastmittelgabe im Rahmen der Ventrikulographie eine Volumenbelastung darstellt, die bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion zur kardialen Dekompensation führen kann. Liegt der LVEDP >25 mmHg, so muss die Kontrastmittelmenge möglichst gering gehalten und die Indikation zur Ventrikulographie besonders kritisch geprüft werden.



■ **Abb. 2.8.** Ventriculographie (Lävokardiographie). Ermittlung des enddiastolischen und endsystolischen linksventrikulären Volumens sowie der Ejektionsfraktion (LVEF). LVEDV enddiastolisches Volumen, LVESV endsystolisches Volumen

Selektive Koronarangiographie

Die selektive Koronarangiographie ist nach wie vor der Goldstandard in der Diagnostik der KHK. Mithilfe dieses Verfahrens werden alle epikardialen Herzkranzgefäße einschließlich der Kollateralen sowie ggf. koronarer Bypassgefäße bei Patienten nach Bypassoperation selektiv dargestellt, sodass eine obstruktive koronare Atherosklerose bildlich nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Des Weiteren lassen sich Schweregrad und Lokalisation obstruktiver Läsionen ermitteln, die für die Entscheidung über das therapeutische Vorgehen (PCI, operative Myokardrevaskularisation, konservativ-medikamentöse Therapie) von entscheidender Bedeutung sind.

Indikationen. Die Indikationen für eine Koronarangiographie sind in Übersicht 2.3 dargestellt. Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer KHK oder bei klinisch gesicherter KHK ist eine Koronarangiographie zur Evaluation des Risikos und zur Planung des therapeutischen Vorgehens nahezu immer indiziert. Die Dringlichkeit und der Zeitpunkt der Untersuchung richten sich nach der klinischen Manifestationsform der KHK (stabile Angina pectoris, IAP, Myokardinfarkt) und den Befunden von Voruntersuchungen (EKG-Veränderungen, Laborparameter). Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris sollte die Herzkatheteruntersuchung erst nach Abschluss der kardialen Funktionsdiagnostik und nach Minimierung des Untersuchungsrisikos erfolgen (Kontrolle der Nierenfunktion, der Gerinnungssituation und der Schilddrüsenfunktion). Patienten mit ACS (IAP und NSTEMI) bedürfen nach medikamentöser Stabilisierung innerhalb von 48 h einer invasiven Diagnostik (bei therapieresistenten Beschwerden sofort; ► Abschn. 2.5.2). Ebenso ist beim STEMI eine umgehende Herzkatheteruntersuchung mit revaskularisierender Therapie indiziert (► Abschn. 2.6.2).

Durchführung und Darstellung des Koronarsystems. Die selektive Sondierung der rechten und der linken Koronararterie sowie von aortokoronaren Venenbypasses und der A. mammaria interna erfolgt mithilfe verschiedener, vorgeformter Katheter, die jeweils in unterschiedlichen Größen zur Verfügung stehen (■ Abb. 2.9). Nach arterieller Punktion und Anlage der Katheterschleuse werden die verschiedenen Katheter zusammen mit

■ Übersicht 2.3. Indikationen zur Koronarangiographie. (Mod. nach Dietz u. Rauch 2003)

Indikationen mit hohem Evidenzgrad

- Patienten mit stabiler Angina pectoris der CCS-Klasse III oder IV oder Patienten mit ACS bzw. Myokardinfarkt
- Patienten mit Hochrisikomerkmalen^a bei der nicht-invasiven Vortestung, unabhängig von der Schwere der Angina pectoris
- Patienten mit Hochrisikomerkmalen^a und typischen Beschwerden, trotz einer antianginösen Therapie
- Patienten mit Hochrisikomerkmalen^a und positivem Ischämienachweis, trotz einer antianginösen Medikation (CCS-Klasse II), auch bei fehlenden Beschwerden
- Patienten nach einem überlebten plötzlichen Herztod oder mit malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen
- Patienten mit einer ungeklärten Herzinsuffizienz
- Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen die nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat
- Männer ab dem 45. und Frauen ab dem 55. Lebensjahr, die sich einer Herzoperation unterziehen müssen (z. B. Klappenersatz), unabhängig davon, ob sie Symptome einer Myokardischämie aufweisen oder nicht

Indikationen mit mittlerem Evidenzgrad

- Patienten mit einer niedrigen oder mittleren Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen die nichtinvasive Diagnostik keinen zuverlässigen Ausschluss ergeben hat
- Patienten mit einer mittleren oder hohen Vortestwahrscheinlichkeit, bei denen eine nichtinvasive Testung aufgrund von Behinderung oder Krankheit nicht möglich ist
- Patienten, bei denen berufsbedingt ein sicherer Ausschluss einer KHK bei entsprechendem Verdacht unabdingbar ist (z. B. Piloten, Feuerwehr)

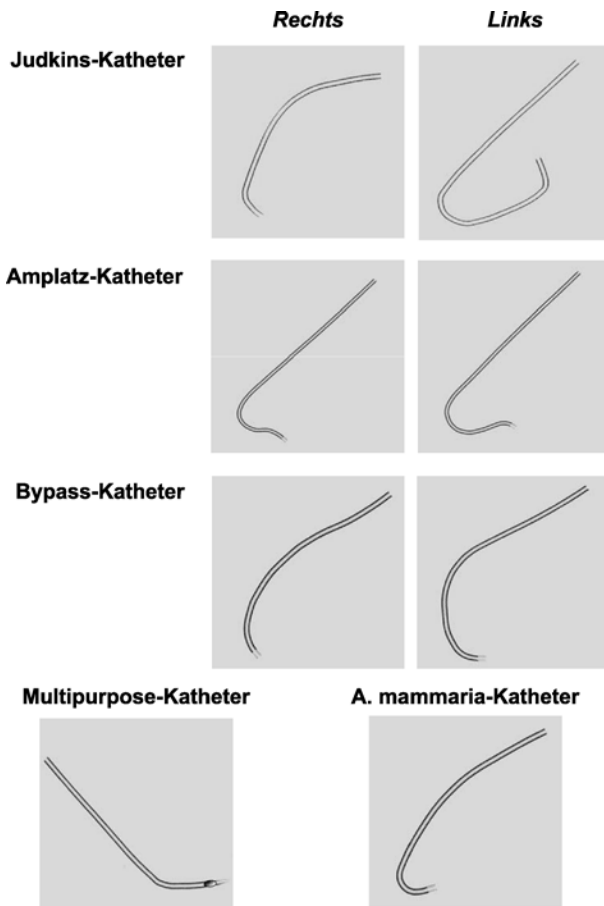
Indikation im Einzelfall

- Patienten mit stabiler Angina (CCS-Klasse I oder II) mit gutem Ansprechen auf medikamentöse Behandlung und fehlendem Ischämienachweis

Keine Indikation

- Nach Intervention (CABG/PCI) ohne wieder aufgetretene Angina pectoris oder anderen Ischämienachweisen oder Zusatzindikationen
- Bei fehlender Bereitschaft des Patienten zu einer weiterführenden Therapie (PCI oder CABG)
- Bei fehlender therapeutischer Konsequenz
- Bei Patienten mit einer hohen Komorbidität, bei denen das Risiko der Koronarangiographie größer ist als der Nutzen durch die Sicherung der Diagnose

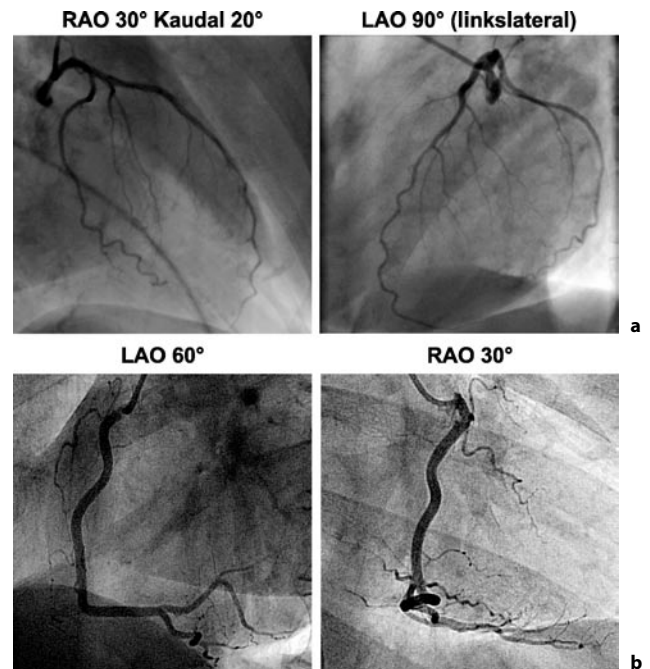
^a Patienten mit Hochrisikomerkmalen sind als solche mit einem zukünftigen Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) innerhalb der nächsten 10 Jahre von mehr als 20% (summierter PROCAM-Score: >53) definiert.



■ **Abb. 2.9.** Übersicht über die am häufigsten verwendeten Koronarangiographiekatheter

einem Führungsdraht, der etwa 10 cm aus dem Katheter herausragt, unter Durchleuchtungskontrolle retrograd bis in die Aorta ascendens vorgeschoben und nach Zurückziehen des Führungsdrahtes das Koronarostium sondiert. Standardtechnik zur Sondierung der Koronarostien ist bei femoralem Zugangsweg die **Judkins-Technik**, alternativ kann die **Amplatz-Technik** oder bei brachialem Zugangsweg die **Sones-Technik** angewendet werden. Um einen Druckabfall oder Rhythmusstörungen rechtzeitig erkennen zu können, müssen kontinuierlich während der gesamten Untersuchung der arterielle Druck und das EKG registriert werden. Nach Sondierung der jeweiligen Koronarostien werden die rechte und die linke Koronararterie selektiv dargestellt. Dazu wird über den liegenden Koronarkatheter Kontrastmittel injiziert, und gleichzeitig werden die Gefäße stets in mehreren Projektionsebenen angiographisch sichtbar gemacht. Kontrastmittelmenge und Injektionsgeschwindigkeit müssen dabei so dem Koronarfluss angepasst werden, dass mit der geringsten möglichen Kontrastmittelmenge kurzzeitig eine komplette Füllung der darzustellenden Koronararterie erreicht wird.

Die angiographische Darstellung der rechten und der linken Herzkranzarterie in den wichtigsten Standardprojektionen ist in **Abb. 2.10** dargestellt (Normalbefunde; zur Koronar Anatomie ► Abschn. 2.1.1). Darüber hinaus können häufig weitere Projektionen erforderlich sein, um die Koronargefäße in Abhängigkeit von der individuellen Koronar Anatomie zuverlässig beur-



■ **Abb. 2.10a,b.** Koronarangiographische Darstellung der rechten (RCA) und der linken Koronararterie (LCA) in den wichtigsten Standardprojektionen. RAO »right anterior oblique« (rechte vordere Schrägposition); LAO »left anterior oblique« (linke vordere Schrägposition)

teilen zu können. Jedoch sollte die Anzahl der Injektionen bzw. Projektionen aufgrund der Strahlenbelastung und der applizierten Kontrastmittelmenge auf das Notwendigste begrenzt werden.

- Neben der Beschreibung der individuellen Ausprägung des Koronarsystems (Versorgungstyp, dominante bzw. klein angelegte Gefäße, Anomalien) muss bei pathologischen Befunden neben dem Stenosegrad und der Lokalisation auch der Grad der Kollateralisierung, die Stenosemorphologie sowie – insbesondere im Zusammenhang mit Koronarinterventionen – der Koronarfluss angegeben werden (► Abschn. 2.1.3 »Klassifikation von Koronarstenosen«).

Intrakoronare Flussmessung

Mithilfe der intrakoronaren Doppleruntersuchung kann die koronare Flussgeschwindigkeit und über deren Zusammenhang mit der Gefäßfläche auch der intrakoronare Blutfluss ermittelt werden:

$$\begin{aligned} \text{Koronarer Blutfluss [ml/s]} \\ &= \text{mittlere Blutflussgeschwindigkeit [cm/s]} \\ &\times \text{Gefäßquerschnittsfläche [cm}^2\text{]} \end{aligned}$$

Die Gefäßquerschnittsfläche wird biplan aus dem Koronarangiogramm oder mithilfe des intravaskulären Ultraschalls bestimmt. Die intrakoronare Flussmessung dient der Erfassung der hämodynamischen Bedeutsamkeit von Koronarstenosen, der Kontrolle interventioneller Therapieverfahren (Bestimmung der Flussgeschwindigkeit und Flussreserve vor und nach PCI), der Bestimmung der Flussreserve bei Patienten mit normalem Koronarangiogramm und pathologischer Ergometrie (Syndrom X) und

der funktionellen Untersuchung der Koronarphysiologie (z. B. Erfassung der Endothelfunktion). Hämodynamisch wirksame Koronarstenosen sind durch 3 Veränderungen im Dopplerprofil gekennzeichnet:

- Reduktion des Verhältnisses von mittlerer diastolischer zu mittlerer systolischer Flussgeschwindigkeit (normal ca. 2,5) distal einer Koronarstenose,
- erhöhtes Verhältnis aus mittlerer proximaler zu mittlerer distaler Flussgeschwindigkeit auf >2, da es distal der Stenose zu einer Flussverlangsamung kommt,
- Verminderung der koronaren Flussreserve: Distal der Stenose ist der Anstieg der Flussgeschwindigkeit nach Gabe eines Vasodilators wie Adenosin abgeschwächt.

Eine hämodynamische Verbesserung nach PCI lässt sich anhand einer Erhöhung des koronaren Blutflusses distal der Stenose nach dem Eingriff dokumentieren.

Intravaskulärer Ultraschall

Während sich die Lumina der Koronararterien mithilfe der Koronarangiographie meist zuverlässig beurteilen lassen, kann anhand dieser Untersuchungsmethode keine Aussage über die Gefäßwand gemacht werden. So können Läsionen, die nicht zu einer Obstruktion des Lumens führen, unentdeckt bleiben. Dies ist von Bedeutung, da atherosklerotische Plaques primär nach abluminal fortschreiten können und so zu einer Wölbung des Gefäßes nach außen führen (»negatives Remodeling«; ▶ Abschn. 2.1.3 »Stabile versus instabile Plaque«). Solche primär nichtstenosierenden Plaques haben mindestens dasselbe Risiko zu rupturieren wie stenosierende Plaques. Der IVUS erlaubt neben der Darstellung des Gefäßlumens auch die morphologische Beurteilung der Gefäßwand und somit die differenzierte Darstellung atherosklerotischer Plaques.

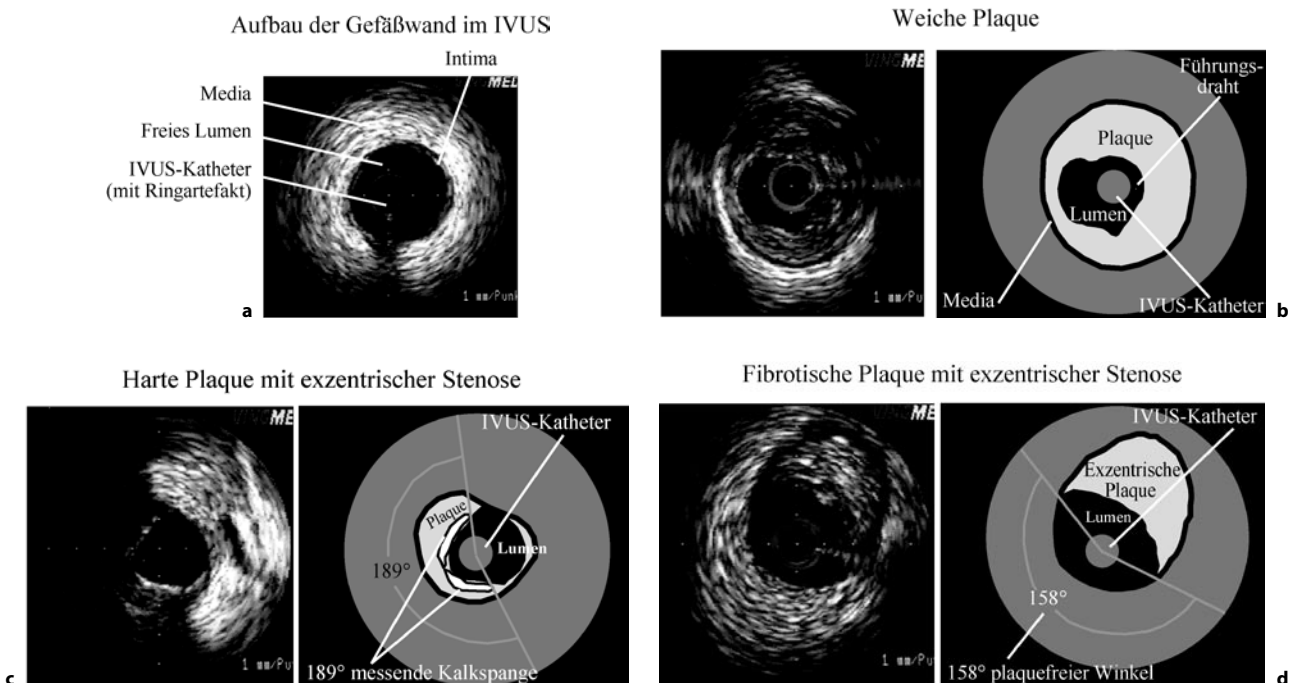
- Obgleich die Methode meist für wissenschaftliche Fragestellungen eingesetzt wird, kann sie im Rahmen der klinischen Routine-tätigkeit in Ausnahmefällen für spezielle Fragestellungen (z. B. Beurteilung der Plaquemorphologie, Einbeziehung von Seitenästen im Stenosebereich, zur Therapieentscheidung bei Ostiumstenosen sowie bei Grenzbefunden insbesondere im Hauptstamm-bereich, Beurteilung nach Koronarintervention, Detektion einer Transplantatvaskulopathie) indiziert sein.

Über einen an der Katheterspitze befindlichen Schallkopf werden Ultraschallsignale registriert, die Schallfrequenz beträgt 20–30 MHz, das Auflösungsvermögen liegt bei 150–250 µm. Während ursprünglich nur zweidimensionale Schnittbilder der Arterienwand möglich waren, wurden kürzlich auch dreidimensionale Rekonstruktionsverfahren entwickelt.

Die Durchführung des IVUS erfolgt meist gezielt im Rahmen einer Koronarintervention mit bereits liegendem Führungsdraht zur Evaluation einer bestimmten Läsion oder zur Untersuchung der proximalen Gefäßsegmente auf angiographisch nichterkennbare, stabile oder instabile Atherome. Beim Erwachsenen zeigt sich im Ultraschallbild eine physiologische Dreischichtung der Gefäßwand, bei der Intima, Media und Adventitia abgegrenzt werden können (■ Abb. 2.11a). Atherosklerotische Plaques können hinsichtlich der Stenosemorphologie und Plaquekomposition beurteilt werden (■ Abb. 2.11b–d). Trotz seiner wissenschaftlichen Bedeutung zählt der IVUS nicht zu den klinischen Routinemethoden, da nur in Ausnahmefällen therapierelevante Zusatzinformationen erwartet werden können.

Komplikationen und Risiken der Herzkatheteruntersuchung

Die Linksherzkatheteruntersuchung ist eine invasive Untersuchungsmethode, die einer strengen Indikationsstellung bedarf. Die



■ **Abb. 2.11a–d.** Intravaskulärer Ultraschall (IVUS). **a** Darstellung der normalen Koronararterienwand mit IVUS. **b** Darstellung einer weichen (vulnerablen) Plaque mit hochgradiger Lumeneinengung. **c** Darstellung

einer harten (stabilen) Plaque mit ausgedehnter Kalkspange und dadurch bedingtem Schallschatten. **d** Darstellung einer fibrotischen und exzentrischen Mischplaque

Komplikationen der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung können in punktionsbedingte, ventrikulographieassoziierte, koronarangiographieassoziierte und kontrastmittelassoziierte Komplikationen unterteilt werden (► Übersicht 2.4). Während leichtere Komplikationen (z. B. Hämatom nach arterieller Punktion, ventrikuläre Extrasystolie bei Sondierung des linken Ventrikels) häufig auftreten, sind schwerwiegende Komplikationen selten. Die mit einer Koronarangiographie assoziierte Mortalität liegt bei 0,03–0,11%. Zur Minimierung des Risikos sind bei stabilen Patienten vor einer Herzkatheteruntersuchung die Kontrolle des Gerinnungsstatus (Blutbild, Quick-Wert/INR), der Nierenfunktion (Kreatinin, GFR) sowie der Schilddrüsenparameter (TSH, ggf. T₃/T₄) unerlässlich.

■ Übersicht 2.4. Komplikationen der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung

Punktionsbedingte Komplikationen

- Lokales Hämatom
- Nachblutung
- Retroperitoneales Hämatom
- Falsches Aneurysma/Aneurysma spurium
- Arteriovenöse Fistel
- Gefäßwanddissektion (A. femoralis, A. iliaca, Aorta)
- Arterielle Embolie
- Bein-/Beckenvenenthrombose

Ventrikulographieassoziierte Komplikationen

- Ventrikuläre Tachyarrhythmien
- Intramyokardiale Kontrastmittelapplikation
- Ventrikelperforation/Perikardtamponade
- Luftembolie

Koronarangiographieassoziierte Komplikationen

- Myokardinfarkt
- Zerebrale Embolien
- Herzrhythmusstörungen/Kammerflimmern
- Bradykardie/Asystolie

Kontrastmittelassoziierte Komplikationen

- Kontrastmittelallergie/Anaphylaxie
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Hämodynamische Effekte/Kardiale Dekompensation
- Herzrhythmusstörungen
- Rheologische Veränderungen/thrombotische Komplikationen
- Hyperthyreose/thyreotoxische Krise (bei latenter/manifester Hyperthyreose)
- Laktacidose (bei Nichtabsetzen von Biguaniden)

2.3 Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit

2.3.1 Allgemeinmaßnahmen

- Im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen spielen die Lebensgewohnheiten und die Ernährung eine entscheidende Rolle in der Pathogenese atherosklerotisch bedingter Gefäßerkrankungen wie KHK, Schlaganfall und pAVK.

Dementsprechend zeichnen ein unbewusster bzw. ungesunder Lebensstil, der neben körperlicher Inaktivität, Rauchen, übermäß-

bigem Alkoholkonsum, unkontrollierten Risikofaktoren (Hypertonie, Insulinresistenz) und medikamentöser Incompliance insbesondere auch Essgewohnheiten und Übergewicht beinhaltet, für einen Großteil der kardiovaskulären Ereignisse verantwortlich (Yusuf et al. 2004). Gleichzeitig kann durch die Modifikation der »Lifestyle«-Faktoren und die konsequente Kontrolle der bekannten und beeinflussbaren Risikofaktoren eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos erzielt werden (Dietz u. Rauch 2003; Rosenkranz u. Schneider 2006).

Lebensstiländerungen

Körperliche Aktivität. Körperliche Inaktivität ist ein eigenständiger Risikofaktor, dessen Bedeutung diejenige anderer Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie und Bluthochdruck wahrscheinlich übersteigt. Personen, die pro Woche etwa $1,5 \times 10^7$ J (3500 kcal) in Form von sportlicher Aktivität umsetzen, weisen im Vergleich zu sportlich inaktiven Personen ein um 50% niedrigeres kardiovaskuläres Risiko auf. Dementsprechend ist regelmäßige körperliche Betätigung mit einer signifikanten Senkung des vaskulären Risikos assoziiert. Grundsätzlich besteht eine lineare, inverse Korrelation zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und kardiovaskulärer Sterblichkeit. Jede Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit um eine MET ist mit einer Reduktion der Mortalität um 12% assoziiert. Basierend auf diesen und anderen Studien wird sportliche Aktivität zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos allgemein empfohlen. Als Richtwert wird tägliches Training auf mittlerem bis hohem Niveau über 30–45 min/Tag (Erwachsene) bzw. 60 min/Tag (Kinder und Jugendliche) an mindestens 5 Tagen der Woche empfohlen. Die Art der sportlichen Betätigung hängt von der individuellen Präferenz ab, jedoch sind insbesondere Ausdauersportarten (z. B. Joggen, Schwimmen, Radfahren) empfehlenswert. Die Intensität richtet sich nach dem Trainingszustand bzw. der individuellen Leistungsfähigkeit. Als Orientierungshilfe für den günstigsten Trainingseffekt kann das Erreichen von 80% der maximalen Herzfrequenz (220–Lebensalter) angegeben werden.

Rauchen. Einer der bedeutendsten Risikofaktoren für das Auftreten atherosklerotischer Gefäßveränderungen ist das Rauchen, das mit einer erheblichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos auf das 2- bis 4-Fache assoziiert ist. Dementsprechend ist bei Rauchern das Einstellen des Zigarettenkonsums insbesondere beim Vorliegen weiterer Risikofaktoren von immenser Bedeutung. Nach Einstellung des Rauchens geht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb von 3 Jahren auf ca. 50% zurück, bleibt jedoch weiterhin gegenüber Nichtrauchern erhöht. Erfahrungsgemäß fällt den meisten Patienten trotz harter Aufklärung eine plötzliche Umstellung der Lebensgewohnheiten mit Nikotinabstinenz jedoch sehr schwer. Eine Verdopplung der Erfolgsaussichten, mit dem Rauchen aufzuhören, bietet die Nikotinersatztherapie (z. B. Nikotinplaster), die auch bei Patienten mit Herzinfarkt einsetzbar ist. Akupunktur oder Hypnosetherapie der Nikotinabhängigkeit haben keinen größeren Effekt als Placebotherapie. Jedoch verdoppelt Bupropion (2-mal 150 mg/Tag), das für den primären Nikotinentzug zugelassen ist, die Wahrscheinlichkeit der Nikotinabstinenz gegenüber Placebo.

Alkoholkonsum. Moderater Alkoholkonsum ist nicht mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert. Zahlreiche Studien weisen sogar darauf hin, dass der regelmäßige Genuss geringer Mengen Alkohol mit einer Senkung der Herzinfarktrate

assoziiert ist. Die empfohlene Obergrenze der täglichen Alkoholaufnahme liegt bei 20–30 g/Tag (entsprechend 2–3 Gläsern Bier oder Wein) für Männer und 10–20 g/Tag (entsprechend 1–2 Gläsern Bier oder Wein) für Frauen. Wein – insbesondere Rotwein – scheint diesbezüglich Vorteile gegenüber anderen alkoholischen Getränken zu besitzen. Auch bei Patienten nach Myokardinfarkt ist moderater Weingenuss mit einer Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert. Demnach ist nach einem Herzinfarkt der mäßige Konsum von Alkohol bis zu den oben genannten Grenzwerten erlaubt, jedoch sollte exzessiver Alkoholkonsum in jedem Fall vermieden werden. Zudem sollte bei höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion wegen der Gefahr der alkoholischen Kardiomyopathie gänzlich auf den Genuss von Alkohol verzichtet werden.

Kontrolle des Körpergewichts. Übergewicht wird in der Bevölkerung in zunehmendem Maß beobachtet und ist ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Ursächlich für Übergewicht ist neben einer genetischen Disposition v. a. der individuelle Lebensstil. Da die Adipositas nicht nur mit dem Vorhandensein weiterer Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen assoziiert ist, sondern insbesondere viszerales Fettgewebe auch selbst endokrin aktiv ist, ist das Risiko für die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßveränderungen bei übergewichtigen Personen deutlich erhöht. Durch eine Reduktion des Körpergewichts können bei übergewichtigen fast alle beeinflussbaren Risikofaktoren positiv beeinflusst werden; dies hat eine deutliche Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse zur Folge. So führte die Reduktion des BMI von $>32,5 \text{ kg/m}^2$ auf $20\text{--}22,5 \text{ kg/m}^2$ zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos um 50%. Als Richtwert für ein anzustrebendes Körpergewicht [kg] kann die Größe [cm] minus 100 gelten. Ziel sollte jedoch eine genauere Definition des Zielgewichts mit Senkung des BMI auf $<25 \text{ kg/m}^2$ und Reduktion des Taillenumfangs auf $<94 \text{ cm}$ (Männer) bzw. $<80 \text{ cm}$ (Frauen) sein. Mittel zur Gewichtsabnahme sind neben einer bewussten Ernährung (Kalorienreduktion, ausgewogene Zusammenstellung der Nahrung) insbesondere auch regelmäßige körperliche Aktivität und die Beseitigung sozialer Konflikte. Eine aktuelle Studie zeigte, dass eine Pharmakotherapie der Adipositas mit Sibutramin nur bei gleichzeitiger Anpassung des Lebensstils eine ausgeprägte Wirkung zeigte.

Nach den Ernährungsleitlinien der AHA werden neben einer Beschränkung der Fettaufnahme auf $<30\%$ (gesättigte Fette $<15\%$), der totalen Kalorienaufnahme und der Cholesterinaufnahme auf $<300 \text{ mg/Tag}$ insbesondere Maßnahmen empfohlen, die zur Normalisierung des Körpergewichts, der Cholesterin- sowie der Blutdruckwerte führen. Hierzu zählen die Anpassung der Energieaufnahme an den Energiebedarf, die Limitation gesättigter Fette und deren Ersatz durch ungesättigte Fette (Gemüse, Obst, Fisch, Nüsse), die Kontrolle des Blutdrucks durch eine Reduktion der täglichen Salzaufnahme ($<6 \text{ g/Tag}$) und die Beschränkung des Alkoholkonsums. Für spezifische Hochrisikogruppen werden individualisierte Empfehlungen mit strengeren Grenzwerten empfohlen. So soll die maximale Aufnahme gesättigter Fette bei Hochrisikopatienten $<10\%$ der Energieaufnahme und die maximale Cholesterinaufnahme $<200 \text{ mg/Tag}$ betragen.

Reduktion der Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie. Der systolische sowie auch der diastolische Blutdruck korrelieren über das gesamte Blutdruckspektrum

direkt mit der Rate kardiovaskulärer Ereignisse, sodass der Kontrolle des Blutdrucks eine wichtige Rolle für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos zukommt. Minimalziel einer blutdrucksenkenden Therapie ist die Normalisierung des Blutdrucks ($<140/90 \text{ mmHg}$). Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei Vorliegen von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes) andere Zielwerte gelten, sodass der Blutdruck z. T. sehr stark gesenkt werden muss ($<130/80 \text{ mmHg}$). Eine effektive, blutdrucksenkende Therapie vermindert unabhängig vom Lebensalter die Morbidität hypertoner Patienten. So kann durch eine suffiziente antihypertensive Therapie die Inzidenz des Schlaganfalls (40%), des Myokardinfarkts (20–25%) und der Herzinsuffizienz ($>50\%$) signifikant gesenkt werden. Die Reduktion des systolischen Blutdrucks um 12 mmHg bei einer Hypertonie im Stadium I ($140\text{--}159 \text{ mmHg}$ systolisch und/oder $90\text{--}99 \text{ mmHg}$ diastolisch) mit weiteren vorhandenen Risikofaktoren kann einen Todesfall pro 16 Patienten und 10 Behandlungsjahren verhindern (»number needed to treat«). Bezüglich KHK beträgt die »number needed to treat« für eine Hypertonie im Stadium I mit weiteren Risikofaktoren 11 Patienten pro 10 Behandlungsjahre. Für die Behandlung der arteriellen Hypertonie stehen unterschiedliche Medikamentenklassen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an Begleiterkrankungen und individueller Verträglichkeit. Neben der Pharmakotherapie können eine Gewichtsreduktion/-normalisierung und regelmäßige körperliche Aktivität bei Hypertonikern zu einer signifikanten Reduktion des Blutdrucks beitragen.

Hypercholesterinämie. Epidemiologische Untersuchungen und prospektive Interventionsstudien haben den Zusammenhang zwischen der Höhe insbesondere des LDL-Cholesterins und kardiovaskulären Ereignissen klar belegt. Dabei existiert ein linearer Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Wert und dem relativen KHK-Risiko. In der 4S-Studie hatte eine Senkung des LDL-C-Spiegels um 35% eine Risikoreduktion für die Gesamtsterblichkeit um 30% und für die kardiovaskuläre Sterblichkeit um 42% zur Folge. Übereinstimmend zeigte eine aktuelle Metaanalyse von 38 Studien zur Primär- und Sekundärprävention, dass eine Cholesterinsenkung um 10% das kardiovaskuläre Sterblichkeitsrisiko um je 15% und das Gesamtsterblichkeitsrisiko um je 10% senkt. Die Therapieempfehlungen für die Behandlung einer Hypercholesterinämie sind in [Tab. 2.7](#) zusammengefasst. Dieses Schema integriert LDL-Cholesterin-Werte und weitere Begleiterkrankungen sowie Risikofaktoren. In Abhängigkeit von diesen zusätzlichen Faktoren werden LDL-Cholesterin-Werte angegeben, ab denen Lebensstiländerungen oder eine medikamentöse Therapie indiziert sind. In der Primärprävention reicht eine risikofaktoradaptierte Senkung des LDL-Werts auf unter 160 bzw. 130 mg/dl ($4,16$ bzw. $3,38 \text{ mmol/l}$) aus. Patienten mit bekannter KHK oder Patienten mit Erkrankungen, die als KHK-Äquivalente angesehen werden (z. B. Diabetes mellitus), haben das höchste kardiovaskuläre Risiko, sodass niedrigere Grenzwerte gelten [LDL-C $<100 \text{ mg/dl}$ ($<2,6 \text{ mmol/l}$); optional $<70 \text{ mg/dl}$ ($<1,82 \text{ mmol/l}$)].

➤ Können die Zielwerte nicht durch Allgemeinmaßnahmen erreicht werden, muss eine LDL-senkende medikamentöse Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) eingeleitet werden. Auch eine Therapie mit Fibraten oder Nicotinsäure senkt den LDL-C-Wert.

Diabetes mellitus. Eine optimale Einstellung des Diabetes mellitus ist essenziell für eine suffiziente Reduktion des kardiovas-

■ **Tab. 2.7.** Therapieempfehlungen für die Behandlung einer Hypercholesterinämie in Abhängigkeit vom LDL-C-Wert und dem Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. kardiovaskulärer Risikofaktoren. (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Adult Treatment Panel III 2001)

Risikokategorie	LDL-C-Wert	
	Beginn der Lebensstiländerung	Medikamentöse Therapie in Betracht ziehen
KHK oder KHK-Risikoäquivalente	≥100 mg/dl (≥2,6 mmol/l)	≥130 mg/dl (100–129 mg/dl), ≥3,38 mol/l (2,6–3,35 mmol/l): medikamentöse Therapie optional)
≥2 Risikofaktoren	≥130 mg/dl (≥3,38 mmol/l)	Zehnjahresrisiko: 10–20%: ≥130 mg/dl (≥3,38 mmol/l) <10%: ≥160 mg/dl (≥4,16 mmol/l)
0–1 Risikofaktoren	≥160 mg/dl (≥4,16 mmol)	≥190 mg/dl (160–189 mg), ≥4,94 mmol/l (4,16–4,91 mmol/l): LDL-C-senkende Therapie optional)

kulären Risikos. Die Therapie erfolgt nach einem Stufenschema, zur Therapiekontrolle eignet sich der HbA_{1c}-Wert (Normwert <7%). Daten der **United Kingdom Prospective Diabetes Study** (UKPDS) zeigen, dass eine intensive, blutzuckersenkende Therapie (mittlerer HbA_{1c} 7%) die Inzidenz mikrovaskulärer Komplikationen im Vergleich zu einer Standardtherapie (mittlerer HbA_{1c} 7,9%) vermindert. Eine Reduktion des HbA_{1c} um 1% war mit einer signifikanten Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse um 35%, einer reduzierten Herzinfarktinzidenz (ca. 18%) und einer reduzierten Gesamtsterblichkeit (ca. 17%) assoziiert. Ein pragmatischer Ansatz zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern stellt eine intensive, integrative Therapie aller Risikofaktoren dar. In der STENO-Studie wurde gezeigt, dass eine intensiviertere Therapie einer Standardtherapie überlegen ist. Die intensiviertere Therapie umfasste folgende Konzepte:

- fettarme Kost,
- regelmäßig Sport,
- Rauchstopp,
- intensiviertere, blutzuckersenkende Therapie,
- intensive Behandlung der arteriellen Hypertonie,
- Therapie mit einem ACE-Hemmer, unabhängig von Blutdruckwerten,
- medikamentöse Therapie zur Behandlung von Lipidabnormalitäten,
- Acetylsalicylsäuregabe und
- Vitamin-C-, Vitamin-D-, Folsäure- sowie Chrompicolinatgabe.

Diese Therapie reduzierte nach ca. 8 Jahren signifikant den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt von 38 auf 18%.

Die **pathologische Glucosetoleranz** ist ein Vorläuferstadium des Diabetes mellitus und gilt bereits als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Patienten mit einer pathologischen Glucosetoleranz haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder für Diabetes mellitus. Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Aktivität reduziert bei diesen Patienten signifikant die Wahrscheinlichkeit, einen Diabetes mellitus zu entwickeln. Die Inzidenz des Diabetes mellitus wurde in einer randomisierten Studie durch Gewichtsverlust (7%) und Sport (150 min/Woche) halbiert. Auch Metformin, Orlistat oder Troglitazon vermindern die Inzidenz des Diabetes mellitus. In kardiovaskulären Hochrisikogruppen verringert die Therapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten die Inzidenz des Diabetes mellitus. Acarbose vermindert als einzige Substanz nicht nur die Inzidenz des Diabetes mellitus, sondern auch

die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Patientengruppe.

2.3.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der stabilen KHK verfolgt im Wesentlichen 3 Ziele:

- Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere durch Vermeidung von Myokardinfarkten und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz,
- Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere durch Reduktion/Vermeidung pektanginöser Beschwerden und Erhalt der Belastungsfähigkeit sowie
- Reduktion der (kardiovaskulären) Sterblichkeit.

Die am häufigsten eingesetzten antianginösen Medikamente, die durch Beeinflussung der Ischämieschwelle insbesondere die Belastungstoleranz verbessern, sind in den ■ Tab. 2.8–2.10 zusammengefasst. Des Weiteren dient die konsequente Behandlung von Patienten mit bekannter KHK oder hohem atherogenen Risiko mit Thrombozytenaggregationshemmern der Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse.

β-Rezeptorenblocker

β-Rezeptorenblocker werden bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris als Arzneimittel der ersten Wahl angesehen. Sie reduzieren den myokardialen Sauerstoffbedarf durch Verminderung der sympathoadrenerg vermittelten Zunahme von Herzfrequenz, Blutdruck und myokardialer Kontraktilität und wirken daher antianginös. Bei Patienten mit stabiler KHK vermindern β-Blocker Anzahl und Dauer belastungsinduzierter Myokardischämien, erhöhen die Anginaschwelle und verbessern die Belastungstoleranz. Im Gegensatz zu Nitraten oder Kalziumantagonisten senken sie die kardiovaskuläre Ereignisrate.

Nach Herzinfarkt führt die Therapie mit β-Blockern wie Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose (Fox et al. 2006). Daher sind β-Blocker bei Patienten nach Myokardinfarkt im Rahmen der Sekundärprävention eindeutig indiziert. Sie führen sowohl zu einer Verminderung der Reinfarktrate als auch zu einem Erhalt bzw. einer Verbesserung der myokardialen Pumpfunktion bei einer resultierenden ischämischen Herzmuskelschädigung. Substanzen mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA) wirken weniger protektiv und sollten daher nicht eingesetzt wer-

Tab. 2.8. Eigenschaften verschiedener β -Blocker, die bei stabiler koronarer Herzerkrankung eingesetzt werden können

Wirkstoff	Selektivität	Intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA)	Empfohlene Dosierung bei Angina pectoris
Acebutolol	β_1	Ja	200–600 mg 2-mal täglich
Atenolol	β_1	Nein	50–200 mg/Tag
Betaxolol	β_1	Nein	10–20 mg/Tag
Bisoprolol	β_1	Nein	5–10 mg/Tag
Carvedilol ^a	Keine	Nein	12,5–50 mg 2-mal täglich
Esmolol (i.v.) ^b	β_1	Nein	50–300 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
Labetalol ^a	Keine	Ja	200–600 mg 2-mal täglich
Metoprolol	β_1	Nein	50–200 mg 2-mal täglich
Nadolol	Keine	Nein	40–80 mg/Tag
Pindolol	Keine	Nein	2,5–7,5 mg 3-mal täglich
Propranolol	Keine	Nein	80–120 mg 2-mal täglich
Timolol	Keine	Nein	10 mg 2-mal täglich

^a Carvedilol und Labetalol sind kombinierte α - und β -Blocker.

^b Esmolol ist ein ultrakurz wirksamer β -Blocker, der kontinuierlich i.v. appliziert wird. Sein rascher Wirkungsverlust macht ihn zu einer attraktiven Alternative bei Patienten mit relativen Kontraindikationen gegen β -Blocker.

den. Obwohl speziell für Patienten mit stabiler Angina pectoris keine Mortalitätsdaten aus kontrollierten Studien vorliegen, werden die Daten der Postinfarktstudien als klare Indikatoren für eine vorteilhafte Wirksamkeit auch bei diesen Patienten allgemein akzeptiert (Dietz u. Rauch 2003; Fox et al. 2006). Die für diese Indikation empfohlenen Präparate sind in **Tab. 2.8** zusammengefasst. Die Wirkstoffe, für die die beste Studienlage und zugleich die größte klinische Erfahrung besteht, sind Atenolol, Bisoprolol und Metoprolol.

- Vorzugsweise sollten lang wirksame β -Blocker oder Formulierungen mit verzögerter Freisetzungskinetik angewendet werden, die den Vorteil einer täglichen Einmalgabe besitzen und dadurch eine verbesserte Patienten-Compliance gewährleisten.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Als Nebenwirkungen können Müdigkeit, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, Impotenz, Alpträume, kalte Extremitäten, Claudicatio intermittens, symptomatische Bradykardien, Verzögerungen der atrioventrikulären Überleitung (AV-Block), kardiale Dekompensation, die Triggerung eines Asthmaanfalls und die Verstärkung einer durch orale Antidiabetika und Insulingabe hervorgerufenen Hypoglykämie auftreten. Relative Kontraindikationen für den Einsatz von β -Blockern sind Asthma bronchiale und reversible obstruktive Ventilationsstörungen bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), präexistente atrioventrikuläre Erregungsleitungsstörungen, ausgeprägte Bradykardien, ein Raynaud-Syndrom und ein anamnestisches depressives Syndrom. Da ein plötzliches Absetzen von β -Rezeptorenblockern myokardiale Ischämien verstärken kann, sollten die Dosierungen über 2 Wochen ausgeschlichen werden. Bei Patienten mit leichter bronchialer Obstruktion, insulinabhängigem

Diabetes mellitus oder einer Claudicatio intermittens sind β -Blocker mit einer relativen β_1 -Selektivität, wie Atenolol, Bisoprolol und Metoprolol, besser geeignet.

Organische Nitrate

Organische Nitrate sind wertvolle Medikamente in der Therapie der Angina pectoris, die seit über 100 Jahren klinisch eingesetzt werden. Wesentliche Wirkmechanismen sind:

- systemische Venodilatation mit resultierender Reduktion von LVEDV und LVEDP, Verminderung der myokardialen Wandspannung und des Sauerstoffbedarfs;
- Dilatation epikardialer Koronargefäße und
- Steigerung des Blutflusses in Kollateralfäßen.

Nach Metabolisierung führen organische Nitrate zur Freisetzung von NO, das über die Bindung und die Aktivierung der Guanylatzyklase in glatten Gefäßmuskulzellen zur Bildung von cGMP führt, das dann eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur auslöst. Darüber hinaus vermitteln Nitrate auch antithrombotische Effekte, indem sie die NO-abhängige Aktivierung der Guanylatzyklase in Thrombozyten induzieren und so den intrathrombozytären Kalziumfluss und die Thrombozytenaktivierung vermindern. Die oben genannten Wirkmechanismen, insbesondere die Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs durch Senkung von Vor- und Nachlast sowie die gefäßerweiternden Effekte an den Koronarien erklären die günstige Wirkung der Nitrate auf Symptomatik und Belastungstoleranz bei Angina pectoris. Jedoch ist eine Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität durch Nitrate in randomisierten Studien nicht hinreichend belegt. Daher werden Nitrate und deren Analoga zur symptomatischen Behandlung der Angina pectoris eingesetzt. Hierbei muss zwischen kurz wirksamen und lang wirksamen Präparaten unterschieden werden (**Tab. 2.9**).

Kurz wirksame Nitrate. Die Absorption dieser Wirkstoffe geschieht sehr rasch über die Schleimhäute, sodass kurz wirksame Nitrate zur Kupierung oder Verhinderung von Angina-pectoris-Anfällen eingesetzt werden. Aus diesem Grund wird Nitroglyzerin meist sublingual in Tablettenform oder als Spray (0,4 oder 0,6 mg) verabreicht. Patienten mit Angina pectoris sollten angewiesen werden, ihre Nitromedikation symptomabhängig bei pektanginösen Beschwerden sowie etwa 5 min vor Belastungssituationen einzunehmen, die wahrscheinlich eine ischämische Episode auslösen. Falls 2–3 min nach der ersten Nitroglyzerindosis keine Erleichterung eintritt, kann in jeweils fünfminütigen Intervallen eine zweite und dritte Dosis gegeben werden. Persistieren die Beschwerden dennoch, so sollte der Patient angehalten werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren oder die Notfallambulanz eines Krankenhauses aufzusuchen, um eine instabile Angina oder einen akuten Myokardinfarkt auszuschließen.

Lang wirksame Nitrate. Durch die Behandlung mit lang wirksamen Nitraten sollen die Frequenz und die Schwere pektanginöser Attacken reduziert und die Belastungstoleranz gesteigert werden. Lang wirksame Präparationen können in Tablettenform geschluckt, als Kapseln zerkaut oder als Pflaster bzw. Salbe transdermal angewendet werden (**Tab. 2.9**). Studien zur Behandlung mit lang wirksamen Nitraten nach Myokardinfarkt konnten keinen prognostischen Benefit zeigen, sodass die Therapie rein symptomatisch ist. Obgleich wirksame Plasmaspiegel für bis zu

■ **Tab. 2.9.** Eigenschaften verschiedener Nitropräparate, die bei stabiler koronarer Herzerkrankung eingesetzt werden können

Wirkstoff	Applikationsform	Dosierung	Dauer der Wirksamkeit
Nitroglyzerin	Sublinguale Tabletten	0,3–0,6 mg–1,5 mg	Ca. 10 min
	Spray	0,4 mg nach Bedarf	Wie sublinguale Tabletten
	Salbe, 2%ig	7,5–40 mg	Bis 7 h
	Transdermal	0,2–0,8 mg/h alle 12 h	8–12 h während intermittierender Therapie
	Oral (verzögerte Freisetzung)	2,5–13 mg	4–8 h
	i.v.	5–200 µg/min	Toleranzentwicklung kann innerhalb von 7–8 h auftreten
Isosorbiddinitrat	Sublingual	2,5–10 mg	Bis 60 min
	Oral	5–80 mg, 2- bis 3-mal täglich	Bis 8 h
	Spray	1,25 mg täglich	2–3 min
	Kautablette	5 mg	2–2,5 h
	Oral (verzögerte Freisetzung)	40 mg 1- bis 2-mal täglich	Bis 8 h
	i.v.	1,25–5,0 mg/h	Toleranzentwicklung kann innerhalb von 7–8 h auftreten
	Salbe	100 mg/24 h	Nicht effektiv
Isosorbidmononitrat	Oral	20 mg 2-mal täglich 60–240 mg 1-mal täglich	12–24 h
Pentaerithryl-tetranitrat	Oral	50–80 mg 2- bis 3-mal täglich	2–4 h, keine Toleranzentwicklung

24 h erzielt werden, ist die therapeutische Wirksamkeit sehr variabel.

- Eine individuelle Dosistitrierung muss erfolgen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu verhindern.

Gebräuchliche Präparationen sind Isosorbiddinitrat oder -mononitrat, Nitroglyzerinsalbe, transdermale Pflaster mit verzögerter Freisetzung sowie Pentaerithryltetranitrat. Mit Ausnahme von Pentaerithryltetranitrat erfolgt gegen alle lang wirksamen Nitrate bei kontinuierlicher Gabe innerhalb von 12–24 h eine Toleranzentwicklung mit Wirksamkeitsverlust. Um diese Toleranz zu minimieren, sollte die minimal wirksame Dosis eingesetzt und ein nitratfreies Intervall von wenigstens 8 h täglich eingehalten werden, sodass die therapeutische Wirksamkeit wieder hergestellt werden kann.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Kopfschmerzen und ein pochendes Gefühl im Kopf sind die häufigsten Nebenwirkungen organischer Nitrate, die jedoch relativ selten auftreten. Nitroglyzerin kann seine Wirkung verlieren, wenn es Luft, Feuchtigkeit oder Sonnenlicht ausgesetzt wird. Bei Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. Aortenstenose, HOCM) sind Nitrate kontraindiziert, ebenso ist bei Volumenmangel Vorsicht geboten. Die Kombination mit PDE-5-Hemmern (z. B. Sildenafil) ist absolut kontraindiziert, da dies zu lebensbedrohlichen Blutdruckabfällen führen kann.

Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten sind Vasodilatoren, die dosisabhängig zu einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, der Kontraktilität und des arteriellen Blutdrucks führen. Ihre antianginöse Wirkung beruht insbesondere auf einer Verminderung der Nachlast sowie der Kontraktilität. Aufgrund der Kombination dieser pharmakologischen Effekte sind Kalziumantagonisten hinsichtlich der Therapie der stabilen Angina pectoris ebenso effektiv wie

β-Blocker, führen jedoch im Gegensatz zu β-Rezeptorenblockern zu keiner Verbesserung der Prognose bei Patienten nach Myokardinfarkt. Da Kalziumantagonisten somit rein antianginös und nicht kardioprotektiv wirken, werden bei allen Patienten mit chronischer KHK bevorzugt β-Rezeptorenblocker eingesetzt.

- Kalziumantagonisten sind primär immer dann indiziert, wenn β-Rezeptorenblocker kontraindiziert sind, schlecht vertragen werden oder unwirksam bleiben.

Es muss zwischen den Dihydropyridinen und den Nichtdihydropyridinen unterschieden werden (■ Tab. 2.10).

Amlodipin und andere Kalziumantagonisten der zweiten Generation vom Dihydropyridintyp (z. B. Nicardipin, Isradipin, Felodipin) sind hochwirksame Vasodilatoren und zur gleichzeitigen Behandlung von Angina und arterieller Hypertonie geeignet. Amlodipin und β-Blocker wirken komplementär auf die koronare Blutversorgung und den myokardialen Sauerstoffbedarf. Während Amlodipin zu einer Blutdrucksenkung und zu einer Koronardilatation führt, reduzieren β-Blocker die Herzfrequenz und vermindern die Kontraktilität. Darüber hinaus wirken β-Blocker einer unter Dihydropyridinen häufig zu beobachtenden Sympathikusaktivierung entgegen.

- Obwohl normalerweise günstige Effekte erzielt werden, wenn Kalziumantagonisten mit β-Blockern und Nitraten kombiniert werden, ist eine sorgfältige individuelle Dosistitration erforderlich.

Eine Prinzmetal-Angina (Koronarspasmen) spricht besonders gut auf Kalziumantagonisten an (insbesondere auf solche vom Dihydropyridintyp), u. U. kann die Therapie durch Nitrate ergänzt werden. Nichtdihydropyridine (z. B. Verapamil, Diltiazem) führen zusätzlich zu ihren vasodilatativen Eigenschaften zu einer Verminderung der Herzfrequenz und zu einer Verzögerung der AV-Überleitung. Zudem wirken sie negativ-inotrop und können daher eine Herzinsuffizienz verschlechtern.

Tab. 2.10. Kalziumantagonisten in der Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit

Wirkstoff	Empfohlene Dosierung	Wirksamkeitsdauer	Nebenwirkungen
<i>Dihydropyridine</i>			
Amlodipin	5–10 mg/Tag	Lang	Kopfschmerzen, Ödeme
Felodipin	5–10 mg/Tag	Lang	Kopfschmerzen, Ödeme
Isradipin	2,5–10 mg 2-mal täglich	Mittel	Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit
Nicardipin	20–40 mg 3-mal täglich	Kurz	Kopfschmerzen, Schwindel, Flush, Ödeme
Nifedipin	Rasche Freisetzung 30–90 mg/Tag oral Verzögerte Freisetzung: 30–180 mg oral	Kurz	Hypotonie, Schwindel, Flush, Übelkeit, Obstipation, Ödeme
Nisoldipin	20–40 mg/Tag	Kurz	Siehe Nifedipin
<i>Nichtdihydropyridine</i>			
Diltiazem	Rasche Freisetzung: 30–80 mg 4-mal täglich	Kurz	Hypotonie, Schwindel, Flush, Bradykardie, Ödeme
	Verzögerte Freisetzung: 120–320 mg/Tag	Lang	
Verapamil	Rasche Freisetzung: 80–160 mg 3-mal täglich	Kurz	Hypotonie, myokardiale Depression, Herzinsuffizienz, Ödeme, Bradykardie
	Verzögerte Freisetzung: 120–480 mg/Tag	Lang	

Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Typische Nebenwirkungen von Kalziumantagonisten wie Kopfschmerzen, Flush-Symptomatik und Knöchelödeme treten dosisabhängig auf und sind auf die vasodilatativen Eigenschaften zurückzuführen. Eine manifeste Herzinsuffizienz ist i. Allg. als Kontraindikation für Kalziumantagonisten zu beachten. Des Weiteren sind Dihydropyridine innerhalb der ersten 4 Wochen nach Myokardinfarkt und bei instabiler Angina pectoris kontraindiziert. Nichtdihydropyridine dürfen aufgrund ihrer bradykardisierenden Eigenschaften nicht bei vorbestehenden Bradykardien, Sick-Sinus-Syndrom oder AV-Überleitungsstörungen eingesetzt werden. Wegen der Gefahr lebensbedrohlicher bradykarder Rhythmusstörungen darf Verapamil keinesfalls gleichzeitig mit β -Blockern verabreicht werden. Diltiazem kann vorsichtig mit β -Blockern kombiniert werden, sofern eine normale Ventrikelfunktion und keine Erregungsleitungsstörungen bestehen.

Angiotensinkonversionsenzymhemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten

Angiotensinkonversionsenzymhemmer gehören zur Standardtherapie von Patienten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und solchen mit überlebtem Myokardinfarkt sowie eingeschränkter LV-Funktion. Darüber hinaus verbessern sie auch die Prognose bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ohne Zeichen der Herzinsuffizienz.

Vaskuläre Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Insulinresistenz/Hyperinsulinismus und Östrogendefizienz induzieren die Expression des Angiotensin-AT₁-Rezeptors, dessen Signale durch verschiedene Mechanismen die Endothelfunktion beeinträchtigen und so zur Pathogenese der arteriellen Hypertonie und der Atherosklerose beitragen (Abb. 2.12). Die pathophysiologische Bedeutung des RAS für die Genese der Atherosklerose wurde in den letzten Jahren in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien untermauert.

Dementsprechend zeigten die HOPE- und EUROPA-Studien übereinstimmend, dass die Therapie mit Ramipril bzw. Perindopril zusätzlich zur Standardtherapie bei Risikopatienten zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt (Studienverzeichnis). Obgleich in beiden Studien auch eine geringe Blutdruckreduktion zu beobachten war, dürften direkte zelluläre Effekte in der Gefäßwand für die Risikoreduktion zu-

mindest mitverantwortlich sein. Im Gegensatz dazu zeigte die PEACE-Studie bei KHK-Patienten keine Senkung des kardiovaskulären Risikos durch den ACE-Hemmer Trandolapril (Studienverzeichnis). Dies dürfte auf das deutlich niedrigere Risikoprofil und die aggressivere Standardtherapie der Patienten in der PEACE-Studie zurückzuführen sein. Somit ist der Nutzen einer ACE-Hemmer-Therapie bei KHK-Patienten mit hohem Risiko, insbesondere wenn ein Diabetes mellitus oder eine linksventrikuläre Dysfunktion vorliegt, belegt. Darüber hinaus können ACE-Hemmer bei KHK-Patienten eingesetzt werden, wenn unter einer β -Blocker- und Statintherapie keine befriedigende Einstellung des Blutdrucks und des LDL-Cholesterins gelingt. Demgegenüber führt die routinemäßige Gabe von ACE-Hemmern bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und normaler LV-Funktion, bei denen die angestrebten Zielwerte für Blutdruck und LDL-Cholesterin mithilfe anderer Therapien erreicht werden, zu keiner zusätzlichen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

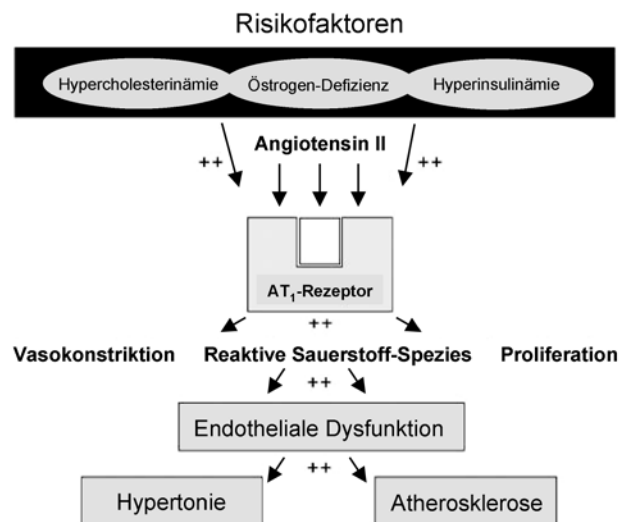


Abb. 2.12. Interaktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und des Angiotensin-AT₁-Rezeptors im Rahmen der Atherogenese. (Mod. nach Nickenig 2002)

Da die meisten pathogenetisch bedeutsamen Effekte von Angiotensin II über AT₁-Rezeptoren vermittelt werden, lassen sich mit AT₁-Rezeptorantagonisten ähnliche Effekte erzeugen wie mit ACE-Hemmern. Jedoch ist deren klinische Wirksamkeit bisher nur für die Blutdrucksenkung, nicht jedoch für die Therapie der Herzinsuffizienz oder für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen. Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz scheinen sie als Monotherapie ACE-Hemmern unterlegen zu sein und sollten daher nur bei einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit eingesetzt werden.

Ionenkanalmodulatoren

Nicorandil (Dancor) ist ein Kaliumkanalaktivator mit zusätzlichen nitratähnlichen Eigenschaften, der aufgrund einer Verminderung der Vor- und Nachlast zur Prävention der Angina pectoris eingesetzt werden kann. Außerdem werden Nicorandil kardioprotektive Eigenschaften zugeschrieben. In der IONA-Studie (Impact of Nicorandil in Angina) führte die Gabe von Nicorandil zusätzlich zur medikamentösen Standardtherapie bei Patienten mit stabiler KHK zu einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate.

Ivabradin (Procoralan) ist der Prototyp einer neuen Substanzklasse (If-Kanal-Blocker), die selektiv und spezifisch den If-Ionenstrom inhibiert, der als intrinsischer Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten und somit die Herzfrequenz kontrolliert. If-Kanal-Blocker wirken daher selektiv bradykardisierend auf den Sinusknoten, ohne das Erregungsleitungssystem, die myokardiale Kontraktilität oder den Blutdruck zu beeinflussen. Es wird zur Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Patienten mit Sinusrhythmus eingesetzt, bei denen β -Rezeptorenblocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit für β -Rezeptorenblocker vorliegt. Eine Wirkung auf harte klinische Endpunkte, wie Sterblichkeit oder Myokardinfarkt, ist im Gegensatz zu β -Rezeptorenblockern bislang nicht belegt.

Ranolazin ist ein Piperazinderivat, das zur symptomatischen Therapie der chronisch stabilen Angina pectoris zugelassen ist, wenn Standardmittel nicht ausreichen. Der Wirkmechanismus ist nur teilweise geklärt. Ranolazin hemmt während des Aktionspotenzials selektiv den späten Einwärtsstrom von Natriumionen in kardiale Myozyten, der vor allem in ischämischen Myokardarealen verstärkt ist. Der späte Natrium-Einwärtsstrom zieht über den Natrium-Kalzium-Austauscher eine intrazelluläre Kumulation von Kalziumionen nach sich, die wiederum zur elektrischen Instabilität, erhöhten kardialen Wandspannung, reduzierten Kontraktilität und zellulären Schädigung führt. Diesen Pathomechanismus soll Ranolazin zumindest teilweise unterbrechen. Im Ergebnis wird der Sauerstoffverbrauch vermindert, und im Belastungstest zwölf Stunden nach der letzten Medikation verbessert sich die Belastungsdauer geringfügig, jedoch signifikant um 24, 34 und 46 Sekunden gegenüber Placebo; die Zeit bis zum Auftreten pektanginöser Beschwerden nimmt um 27, 46 und 60 Sekunden zu.

- Bei akutem Myokardinfarkt, Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, höhergradigen AV-Blockierungen und schwerer Herzinsuffizienz ist Ivabradin kontraindiziert.

Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozyten (Blutplättchen) nehmen eine wichtige Rolle in der Atheroskleroseentstehung und in der akuten Manifestation von atherosklerotischen Komplikationen ein. Die Therapie mit

Thrombozytenaggregationshemmern besitzt daher besondere Bedeutung in der Prävention und der Therapie atherosklerotischer Erkrankungen.

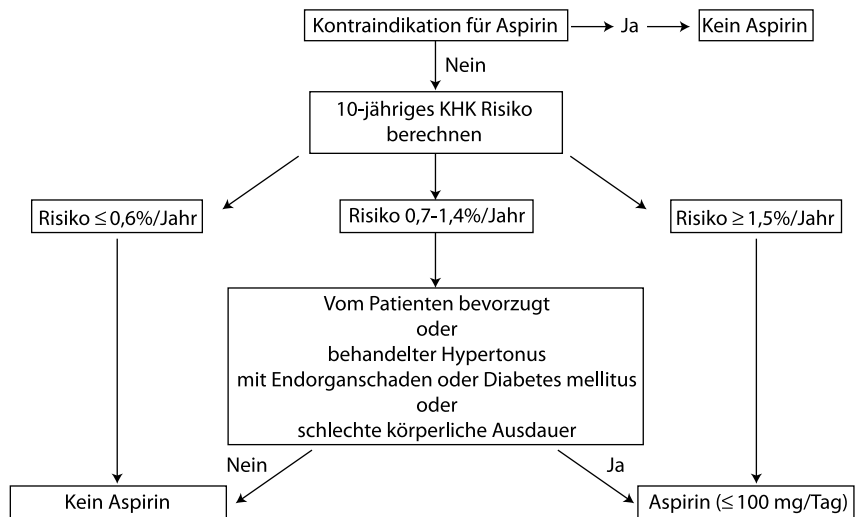
Acetylsalicylsäure ist ein irreversibler Inhibitor der thrombozytären Zykllooxygenaseaktivität und beeinträchtigt somit die Plättchenaktivierung. Die Antiplatelet Trialists' Collaboration hat eine umfassende Metaanalyse der zahlreichen Studien mit Daten von mehr als 70.000 Patienten über die Rolle von ASS in der **Sekundärprävention** veröffentlicht (Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002). Hierbei zeigt sich eindeutig ein günstiger Effekt von ASS bei Patienten mit einer symptomatischen KHK. Sowohl die kardiovaskuläre Ereignisrate (nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität) als auch die Gesamtsterblichkeit ist insbesondere bei Patienten mittleren und hohen Alters unter ASS signifikant erniedrigt. Ein schützender Effekt ist bei Patienten mit PCI und stabiler Angina pectoris infolge einer KHK, nicht jedoch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und nach aortokoronarer Bypassoperation gesichert. Eine 24%ige Risikoreduktion der kardiovaskulären Ereignisrate zeigt sich auch nach langjähriger Therapie, sodass eine antiaggregatorische Therapie für diese Patienten lebenslang zu empfehlen ist. Derzeitige Evidenz aus klinischen Studien zeigt den größten Nutzen bei geringsten unerwünschten Wirkungen (Blutungskomplikationen dosisabhängig!), wenn ASS in einer Dosierung zwischen 75 und 150 mg/Tag verabreicht wird. Im Rahmen der **Primärprävention** ist der Nutzen von ASS umstritten und nicht eindeutig belegt. Obwohl einige randomisierte Studien über signifikante Vorteile mit reduzierten Raten von nichttödlichen Myokardinfarkten berichteten, fehlt weiterhin die Evidenz, dass ASS die kardiovaskuläre und die Gesamtsterblichkeit senkt.

- Eine ASS-Therapie zur kardiovaskulären Primärprävention sollte nur nach entsprechender Risikostratifizierung bei Hochrisikopatienten erfolgen (■ Abb. 2.13).

Das Thienopyridinderivat **Clopidogrel** hemmt die Thrombozytenaggregation durch irreversible Bindung an ADP-Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche. Über diesen Wirkmechanismus wird die ADP-induzierte Fibrinogenbindung an Thrombozyten verhindert, während die Expression von Fibrinogenrezeptoren nicht beeinflusst wird. Clopidogrel hat im Gegensatz zu ASS keinen inhibitorischen Effekt auf die Zykllooxygenase und beeinflusst somit nicht die Synthese von Prostazyklinen oder Thromboxan A₂. Clopidogrel (300–600 mg »loading dose« und 75 mg/Tag Erhaltungsdosis) ist bei Patienten mit stabiler KHK ebenso wirksam wie Aspirin und kann bei ASS-Unverträglichkeit als Alternative eingesetzt werden. In Kombination mit ASS ist es bei ACS für 12 Monate indiziert, da es bei diesen Patienten die Rate ischämischer Koronarereignisse und die Gesamtsterblichkeit reduziert. Nach PCI mit Stent-Implantation (BMS) ist die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel und ASS für eine Dauer von 4–6 Wochen und nach Implantation eines DES für eine Dauer von mindestens 12 Monaten obligat, da sie die Bildung intravasaler Thromben wirkungsvoll verhindern kann. Nach erfolgter Reendothelialisierung, die bei DES deutlich langsamer verläuft, kann Clopidogrel abgesetzt werden. Bei Patienten mit stabiler KHK haben klinische Studien keinen Benefit der kombinierten Anwendung von Clopidogrel und ASS gezeigt.

Ein neuer Wirkstoff aus der Gruppe der Thienopyridine ist Prasugrel. Es ist wie Clopidogrel ein sog. Prodrug, das im Darm durch Esterasen zu einem Thienolacton hydrolysiert und anschließend in der Leber über Cytochrom-P450-Enzyme in die

Abb. 2.13. Algorithmus zur Therapieentscheidung über die Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Primärprävention der koronaren Herzkrankung. (Aus Lauer 2002)



aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Prasugrel vermindert im Vergleich zu Clopidogrel die Gesamtzahl kardiovaskulärer Todesfälle, Herzinfarkte oder Schlaganfälle, was auf eine 50-fach höhere Konzentration des aktiven Metaboliten von Prasugrel zurückzuführen ist. Nachteil ist jedoch ein im Vergleich zu Clopidogrel erhöhtes Blutungsrisiko, so dass Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese, Körpergewicht <60 kg und Alter >75 Jahre nicht mit Prasugrel behandelt werden sollten. Subgruppenanalysen der TRITON-TIMI-38 Studie zeigten jedoch, dass insbesondere Patienten mit hohem Risiko (Diabetiker, STEMI) von der Therapie mit Prasugrel profitieren. Bei akuten Koronarinterventionen kann Prasugrel von Vorteil sein, da rascher als bei Clopidogrel therapeutische Wirkspiegel erreicht werden. Zur Aufsättigung wird eine »loading dose« von 60 mg verabreicht, die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 10 mg/Tag.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Statine vermögen insbesondere das LDL-Cholesterin zu senken und stellen bei Patienten mit KHK eine gesicherte Therapie zur Reduktion ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse sowie zur Senkung der Gesamtmortalität dar. In der CARE-, LIPID-, WOSCOPS-, und AFAPSC/TexCAPS-Studie führte die Statinbehandlung insbesondere bei älteren Patienten zu einer drastischen Reduktion der Myokardinfarktrate um bis zu 50 %. Die günstigen Effekte von Statinen bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind primär auf deren cholesterinsenkende Wirkung zurückzuführen. Unabhängig von der Reduktion des LDL-Cholesterins üben Statine jedoch auch »pleiotrope Effekte« aus, die bei den atheroprotektiven Eigenschaften dieser Substanzen von Bedeutung sind (► Übersicht 2.5). Sie führen u. a. zu einer Verbesserung der Endothelfunktion und zur Stabilisierung atherosklerotischer Plaques.

- Statine werden in Abhängigkeit vom individuellen koronaren Gesamtrisikoprofil auch unabhängig von einer Hyperlipoproteinämie zur Reduktion akuter Koronarereignisse empfohlen.

»Peroxisome-proliferator-activated-receptor-Liganden

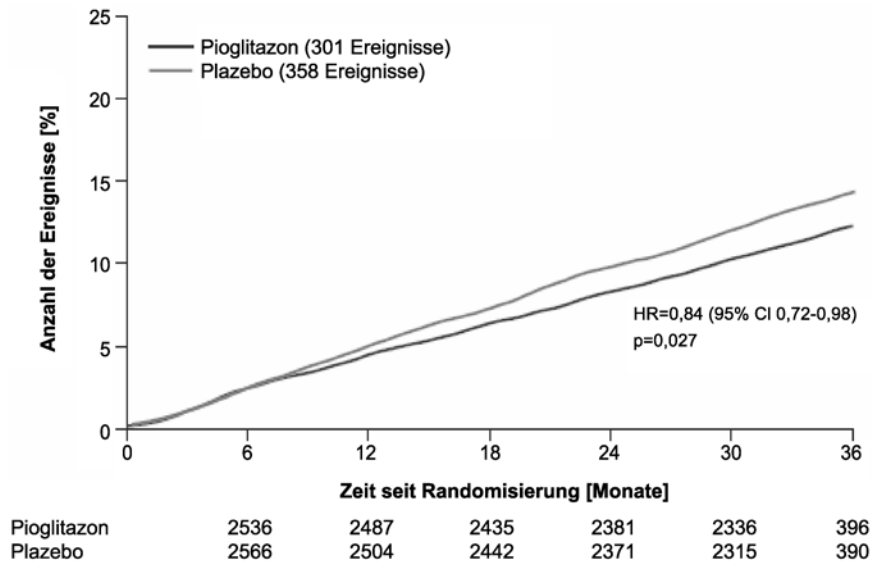
Der »peroxisome proliferator-activated receptor γ« gehört zur Gruppe der nukleären Hormonrezeptoren. Nach Ligandenaktivierung reguliert PPAR als Transkriptionsfaktor wichtige Gene im Insulin-/Glucose- und Fettstoffwechsel. Durch die Aktivierung

Übersicht 2.5. Lipidunabhängige pleiotrope Effekte von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen)

- Verminderung der O₂-Radikal-Bildung
- Herabregulation des Angiotensin AT₁-Rezeptors
- Einfluss auf die Endothelfunktion, Heraufregulation der eNOS
- Induktion der Neoangiogenese
- Mobilisation von EPC
- Restoration der autonomen Funktion (Sympathikusaktivität)
- Hemmung proinflammatorischer Zytokine
- Verminderung des LV-Remodeling, Prävention der Kardiomyozytenhypertrophie
- Reduktion der Myokardfibrose

von PPAR in Fettgewebe und anderen metabolischen Organen kommt es zur signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität mit Senkung der Glucose- und Insulinplasmaspiegel. Zusätzlich wird PPAR in allen kardiovaskulären Geweben exprimiert und vermittelt dort direkte kardio-/vaskuloprotektive Wirkungen über die Blockade proinflammatorischer/proatherosklerotischer Stimulatoren. Vor diesem Hintergrund stellt PPAR zum einen über eine Verbesserung der Insulinsensitivität, zum anderen jedoch auch durch direkte atheroprotektive Effekte ein vielversprechendes Zielmolekül für pharmakologische Therapien von adipositasvermittelten kardiovaskulären Endorganschäden wie der KHK dar.

Orale Antidiabetika aus der Gruppe der Thiazolidindione, die sog. Glitazone (Pioglitazon, Rosiglitazon) konnten als volle PPAR-Agonisten identifiziert werden und vermitteln potente insulinensitivierende Effekte über die Regulation PPAR-abhängiger Gene im Insulin- und Glucosestoffwechsel. In der PROactive-Studie, in die 5238 Hochrisikopatienten mit Typ 2-Diabetes eingeschlossen wurden, führte die Therapie mit Pioglitazon über 36 Monate im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes Gesamtsterblichkeit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall (► Studienverzeichnis; ► Abb. 2.14). Auch bei Nichtdiabetikern konnte ein möglicherweise direkter Effekt von Pioglitazon auf die Gefäßwand gezeigt werden. So führte eine 6-monatige Behandlung mit Pioglitazon zu einer signifikanten Reduktion der Neointimabildung nach koronarer Stent-Implantation (Marx et al. 2005). Diese Daten bieten



■ **Abb. 2.14.** Ereigniswahrscheinlichkeit für den kombinierten Endpunkt Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der PROactive-Studie. (Aus Dormandy et al. 2005)

einen Hinweis darauf, dass Thiazolidindione zusätzlich zu ihren metabolischen Effekten auch direkte, antiatherogene Wirkungen in der Gefäßwand entfalten.

2.3.3 Interventionelle Therapie

Die Myokardrevaskularisation hat zum Ziel, die myokardiale Perfusion wiederherzustellen. Dies kann entweder durch eine PCI an den nativen Koronargefäßen oder durch Überbrückung stenosierter bzw. verschlossener Gefäßsegmente durch eine koronare Bypassoperation erreicht werden. Während Patienten mit einer komplexen Stenose des linken Hauptstamms und solche mit einer Dreifäßerkrankung (insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus und/oder eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion), die einer revaskularisierenden Therapie bedürfen, am besten mit einer Bypassoperation zu behandeln sind, wird die PCI weithin bei Patienten mit Symptomen und Nachweis einer Ischämie bei Ein- oder Zweifäßerkrankung sowie bei ausgewählten Patienten auch mit Dreifäßerkrankung eingesetzt.

- Ausschlaggebend für die Wahl des Revaskularisierungsverfahrens sind neben dem Anginastatus und der Ausprägung der Myokardischämie insbesondere Begleiterkrankungen und operatives Risiko, der koronarangiographische Befund und die Ventrikelfunktion.

Grundsätzlich sollte unabhängig von der Reperfusionstrategie eine komplette Revaskularisation ischämischer Areale angestrebt werden. Als Entscheidungshilfe für das individuelle therapeutische Vorgehen kann der in ■ Abb. 2.15 dargestellte Algorithmus dienen.

Perkutane transluminale Koronarangioplastie

Die Einführung der PTCA durch Andreas Grüntzig im Jahr 1977 gilt als Meilenstein in der modernen Medizin. Die PTCA ist heute eine weit verbreitete Methode zur Revaskularisierung des Myokards von Patienten mit symptomatischer KHK und dafür geeigneten Stenosen der epikardialen Koronararterien. Die erweiterten

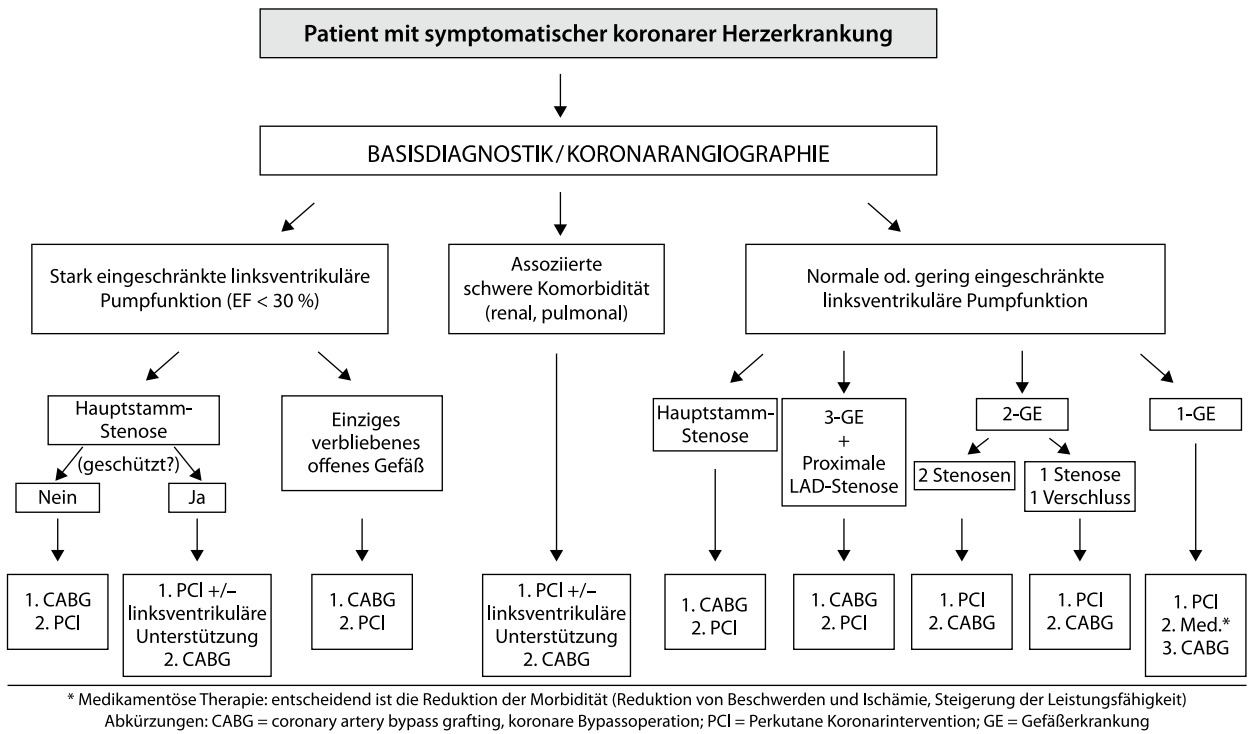
technischen Möglichkeiten, die Einführung von Stent-Systemen und die erhöhte Sicherheit von PCI haben dazu geführt, dass mittlerweile auch sehr komplexe und anatomisch schwer zugängliche Koronarstenosen sicher und mit hoher Erfolgsrate interventionell angegangen werden können, sodass sich die Indikationsstellung erheblich ausgeweitet hat.

Indikationen. Die häufigste klinische Indikation für eine PCI ist die Angina pectoris trotz optimaler Therapie bei gleichzeitigem Ischämienachweis für ein bedeutsames Perfusionsareal. Weitere Indikationen sind eine manifeste Herzinsuffizienz bei ischämischer Kardiomyopathie mit Ischämienachweis und maligne Rhythmusstörungen ischämischer Genese. Während eine PCI die Langzeitergebnisse von Patienten mit ACS und Myokardinfarkt zu verbessern vermag, konnte bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris kein prognostischer Vorteil (kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit, Myokardinfarkt) gegenüber einer optimierten medikamentösen Therapie gezeigt werden (Boden et al. 2007). Die PCI kann sowohl zur Behandlung signifikanter Stenosen in nativen Konararterien als auch zur Dilatation von Bypassstenosen eingesetzt werden, wenn Patienten nach operativer Myokardrevaskularisation wiederkehrende Symptome aufweisen.

Wenn Koronararterienstenosen umschrieben und symmetrisch sind, können 2 oder sogar 3 Gefäße sequenziell dilatiert werden. Jedoch ist eine sorgfältige Patientenauswahl unerlässlich, um das Risiko schwerwiegender Komplikationen (Dissektion oder Thrombose mit Gefäßverschluss, unkontrollierbare Ischämie, Herzversagen) zu minimieren.

Die Therapie von ungeschützten Hauptstammstenosen war bis zur Einführung medikamentenbeschichteter Stents eine Domäne der Kardiochirurgie, und die geltenden Guidelines geben eine eindeutige Empfehlung für die Bypass-Operation in der Behandlung der ungeschützten Hauptstammstenose.

Die Zahlen aus dem letzten Heart Survey in Europa haben dagegen gezeigt, dass mittlerweile mehr als ein Drittel der ungeschützten Hauptstammstenosen nicht mehr der Herzchirurgie, sondern der Intervention zugeführt werden. Es gibt keine randomisierte kontrollierte prospektive multizentrische Studie



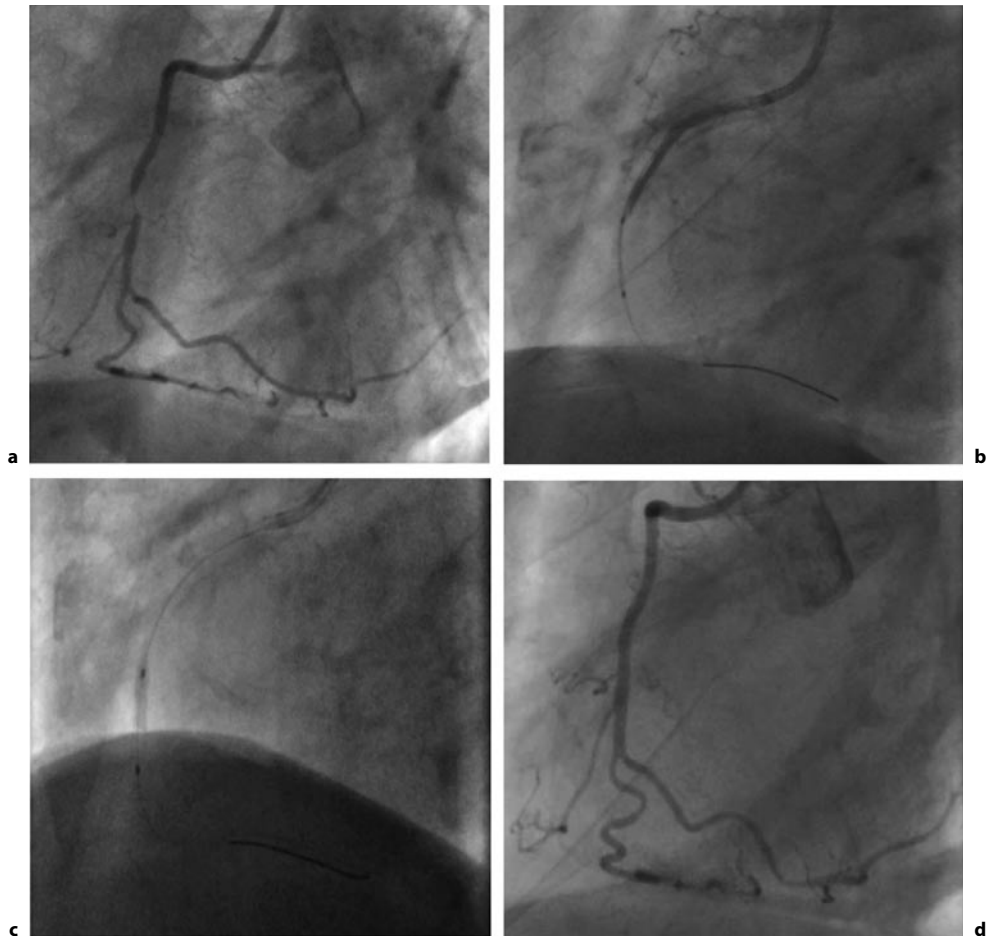
■ **Abb. 2.15.** Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankung. (Nach Dietz u. Rauch 2003)

Stent vs. Bypass für den ungeschützten Hauptstamm. Hilfsweise kann eine retrospektive Analyse aus 10 Studien (Naik et al., 2009), die uneingeschränkt Stent vs. Bypass verglich, ein Mindest-Follow-up von 1 Jahr beobachtete, die MACCE- und Mortalitätsraten klar dokumentierte, als Entscheidungsgrundlage herangezogen werden. In diese Studie wurden 3.773 Patienten eingeschlossen, 2.114 Patienten in die Bypass-Gruppe (81–99% LIMA-Bypass), 1.305 Patienten mit Drug-Eluting-Stent, 354 Patienten mit Bare-Metal-Stent. Diese bisher größte vorgelegte Analyse hat gezeigt, dass es in den Sicherheitsendpunkten Tod/Schlaganfall/Myokardinfarkt keinen Unterschied zwischen Stent- und Bypassversorgung der Hauptstammstenose gab, lediglich die Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisation ist für die Bypass-Gruppe geringer als für die Stent-Gruppe. In einer weiteren retrospektiven Analyse (Chieffo et al., 2008) von prospektiv erhobenen Daten aus 5 Zentren von 731 Patienten mit Hauptstamm-Stent konnte eine überraschend niedrige Zahl von definitiven und wahrscheinlichen Stentthrombosen (0,7%) nachgewiesen werden. Bei den »möglichen« Stentthrombosen, die mit 2,7% über einen Beobachtungszeitraum von 30 Monaten angegeben wurden, sind allerdings alle ungeklärten Todesfälle bei dieser doch sehr kranken Patientengruppe mit eingeschlossen. Daten aus der SYNTAX-Studie (Seruys et al., 2009) lassen den Schluss zu, dass ein SCORE-System (SYNTAX-Score), in welches auch die Komplexität des Koronarstatus eingeht, als Entscheidungshilfe dienen kann. Bei niedrigem SYNTAX-Score (geringes Risiko) war der Stent dem Bypass für den Hauptstamm überlegen, bei mittlerem SYNTAX-Score gleichwertig, während bei hohem SYNTAX-Score (hohes Risiko) der Bypass einem interventionellen Vorgehen eindeutig vorzuziehen ist.

Um in weiterer Zukunft die Entscheidung zwischen Bypass und Stent zu erleichtern, wäre eine multizentrische prospektiv

randomisierte Studie wünschenswert, die Stent versus Bypass in einem 5-Jahreszeitraum vergleicht.

Durchführung. Nach angiographischer Darstellung der Koronarien wird beim Vorliegen einer interventionsbedürftigen Stenose ein Führungskatheter in dem Koronarostium platziert, über den nach i.v.-Gabe von Heparin (70–100 IE/kgKG; Ziel-ACT 200–300 s) unter Durchleuchtung ein flexibler und steuerbarer Intrakoronardraht in das betroffene Gefäßsegment eingeführt und die Stenose passiert wird. Die Darstellung der Zielstenose muss dabei jeweils in der günstigsten RAO- und LAO-Projektion erfolgen (■ Abb. 2.16a). Über den liegenden Intrakoronardraht wird der Ballonkatheter (bei primärem Stenting das Stent-System) bis in die Stenose vorgebracht und anhand seiner Markierungen so platziert, dass das stenosierte Segment voll abgedeckt ist (■ Abb. 2.16b). Die Länge des Ballons bzw. Stents richtet sich nach der Länge des stenosierten Gefäßabschnitts, der Ballon-/Stent-Durchmesser sollte dem nichterkrankten Gefäßdurchmesser im zu dilatierenden Segment möglichst genau angepasst werden. Dies kann entweder mithilfe der QCA oder durch visuelle Abschätzung anhand der Größe des Führungskatheters geschehen. Nach optimaler Platzierung wird der PTCA-Ballon unter Sicht langsam aufgedehnt (■ Abb. 2.16c). Häufig zeigt sich zu Beginn eine stenosebedingte Taillierung des Ballons, die sich während der Dilatation unter steigendem Dilatationsdruck dem Gefäßdurchmesser anpassen sollte. Der Dilatationsdruck (meist zwischen 8 und 14 bar) richtet sich nach dem Compliance-Verhalten des Ballons, die Dilatationszeit (meist 15 s bis 2 min) richtet sich nach den Beschwerden des Patienten, EKG-Veränderungen und hämodynamischen Auswirkungen der Dilatation. Bei proximal gelegenen Stenosen, eingeschränkter Ventrikel-funktion oder bei Interventionen an der letzten offenen Koronararterie müssen die Dilatationszeiten kurz gehalten werden,



■ **Abb. 2.16a–d.** Serielle Darstellung einer perkutanen Koronarintervention (PCI). Primäres Stenting einer Stenose im mittleren Abschnitt. **a** Zielstenose in der mittleren RCA vor Intervention; **b** Platzierung eines Stents (Markierungen, Pfeile) in dem stenosierte Gefäßabschnitt über

den liegenden Intrakoronardraht; **c** Freisetzung des Stents in der Stenose durch Aufdehnung des Ballonkatheters; **d** Interventionsergebnis. LAO-Projektion 60°

um die resultierende Ischämiereaktion zu minimieren. Diese variiert im Einzelfall erheblich und kann sich durch Angina-pectoris-Beschwerden, ST-Senkungen/-Hebungen, ventrikuläre Tachyarrhythmien (ventrikuläre Extrasystolie bis zur ventrikulären Tachykardie/Kammerflimmern), höhergradige AV-Blockierungen und Blutdruckabfall bemerkbar machen. Nach erfolgter Dilatation wird der Ballonkatheter in den Führungskatheter zurückgezogen, und das Primärergebnis wird bei noch liegendem Intrakoronardraht angiographisch kontrolliert. Je nach Resultat kann eine erneute Dilatation mit demselben Ballon, der Wechsel auf einen größeren Ballon oder eine Stent-Implantation erforderlich sein. Der Wechsel erfolgt dann jeweils über den liegenden Führungsdraht, der so lange platziert bleibt, bis das endgültige Ergebnis erzielt ist. Angestrebt wird eine Residualstenose $\leq 20\%$ ohne Dissektion bei TIMI-3-Fluss (■ Tab. 2.4). Am Ende der Intervention erfolgt die Dokumentation des Dilatationsergebnisses durch angiographische Darstellung ohne Draht (■ Abb. 2.16d).

Erfolgsrate und Komplikationen. Mithilfe der PCI lässt sich bei korrekter Indikationsstellung und Beachtung der Kontraindikationen (► Übersicht 2.6) bei Patienten mit stabiler KHK heutzutage in über 95% der Fälle ein angiographisch gutes Primär-

ergebnis (Residualstenose $\leq 20\%$, keine Dissektion, TIMI-3-Fluss; ■ Tab. 2.4) erzielen, das mit einem Verschwinden der Angina-pectoris-Beschwerden einhergeht. Eine Restenose, die meist innerhalb der ersten 3–6 Monate auftritt, ist nach PTCA bei 30–50% der Patienten und nach Stent-Implantation (BMS) bei 15–30% bzw. 5–15% (medikamentenbeschichteter Stent) der Patienten zu beobachten.

■ Übersicht 2.6. Absolute und relative Kontraindikationen für die Durchführung einer perkutanen Koronarintervention

- Stenosen mit anatomisch bedingtem hohem interventionellen Risiko (Hauptstammstenose oder Hauptstammäquivalent, relative KI)
- Typ-C-Stenosen mit zu erwartender Erfolgswahrscheinlichkeit $< 60\%$
- Koronarstenosen $< 50\%$
- Fehlende klinische Symptomatik und/oder fehlender Ischämienachweis
- Fehlendes operatives Stand-by

Manche klinischen und angiographischen Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko für die PCI einher (► Übersicht 2.7). Weitere problematische Befunde sind beispielsweise Ostium- oder Bifurkationsstenosen, die ein besonderes Vorgehen erfordern und nur durch erfahrene Untersucher angegangen werden sollten. Neben den oben beschriebenen möglichen Folgen von Ischämie-reaktionen sind die schwerwiegendsten prozeduralen Komplikationen der PCI die Dissektion der Gefäßwand (Häufigkeit 2–5%), der akute Gefäßverschluss (Häufigkeit <1%; durch Dissekat oder thrombotisch) und die Koronarperforation (Häufigkeit 0,2%), die zur Perikardtamponade führen kann. Risikofaktoren für das Auftreten von PCI-bedingten Gefäßverschlüssen sind in ► Übersicht 2.8 aufgelistet.

■ Übersicht 2.7. Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei perkutanen Koronarinterventionen

Klinische Faktoren

- Weibliches Geschlecht
- IAP/ACS
- Hohes Lebensalter
- Manifeste Herzinsuffizienz
- Chronische Niereninsuffizienz

Angiographische Faktoren

- Hauptstammstenose oder Hauptstammäquivalent
- Proximale Stenose der rechten Koronararterie
- Koronare Dreifäßerkrankung
- Eingeschränkte LV-Funktion (EF <30%)
- Kontralaterale Akinesie
- Stenose im kollateraltragenden Gefäß
- Letzte offene Koronararterie

■ Übersicht 2.8. Risikofaktoren für einen akuten Gefäßverschluss bei perkutanen Koronarinterventionen

Klinische Faktoren

- Weibliches Geschlecht
- IAP/ACS
- Unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung
- Diabetes mellitus

Angiographische Faktoren

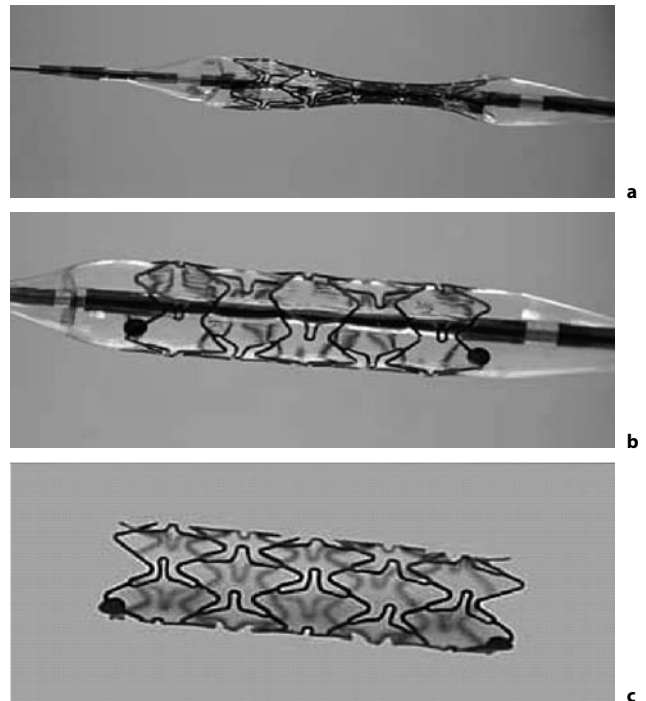
- Typ-B2- und Typ-C-Stenosen (Biegung $\geq 45^\circ$, Bifurkationsstenosen, verkalkte Stenosen, langstreckige Stenosen)
- Intrakoronarer Thrombus
- Weicher Atheromkern
- Stenosen der rechten Koronararterie
- Degenerierter Venenbypass

Prozedurale Faktoren

- >50% Residualstenose
- Verbleibende Dissektion >10 mm
- Überdimensionierter Ballonkatheter
- Verbleibender transstenotischer Druckgradient >20 mmHg

Stent-Implantation

Durch Implantation koronarer Stents kann im Vergleich zur alleinigen PTCA die Restenoserate vermindert und das Risiko



■ Abb. 2.17a–c. Koronarstent. **a** Nahezu unentfaltet, **b** teilweise entfaltet, **c** vollständig entfaltet

schwerer Dissektionen reduziert werden. Koronarstents sind gitterartige Metallgerüste, die über einen Ballonkatheter in die Gefäßwand eingebracht werden und dort verbleiben (■ Abb. 2.17). Stents verbessern die Ergebnisse von Koronarinterventionen, da sie durch Verhinderung von Dissektionen und des Gefäß-Remodelings (Abnahme des Außendurchmessers) sowie durch Blockierung der akuten elastischen Rückstellkräfte (»recoil«) die Erzielung eines größeren und glattbegrenzteren Gefäßlumens gewährleisten. Ein Stent kann entweder direkt als erste Interventionsmaßnahme (»Primär-Stenting«) oder nach Vordilatation sekundär implantiert werden (»additives Stenting«). Das interventionelle Vorgehen hängt von der Stenosemorphologie ab. Stark verkalkte Stenosen oder solche im Bifurkationsbereich sollten vordilatiert werden, um eine optimale Entfaltung des Stents zu gewährleisten. Im Rahmen von PCI werden heute in über 80% der Fälle Stents implantiert. Prinzipiell unterscheidet sich das Vorgehen nicht von demjenigen der PTCA. Jedoch müssen folgende Besonderheiten beachtet werden:

- Aufgrund eines im Vergleich zum Ballon stärkeren Profils und einer geringeren Flexibilität kann das Überwinden hochgradiger, kalzifizierter sowie stark angulierter Stenosen schwierig bis unmöglich sein.
- Werden Seitenäste »überstentet«, so können sich diese verschließen.
- Sind mehrere Stents in einem Gefäß erforderlich, so wird an der am weitesten distal gelegenen Stelle begonnen (»distal first«).
- Die Cross-over-Rate zur Vordilatation beträgt beim primären Stenting ca. 5–10%.

Grundsätzlich stehen mittlerweile zahlreiche unbeschichtete Stents (BMS) und medikamentenbeschichtete Stents (DES) zur Verfügung, die gewisse Vor- und Nachteile aufweisen.

Unbeschichtete Stents (Bare metal stents). Seit Einführung der Stent-Technologie wurden zahlreiche Stent-Systeme entwickelt, die sich hinsichtlich Aufbau, Applikationsart und Material unterscheiden. Grundsätzlich handelt es sich um Metallgerüste (z. B. aus Edelstahl, Kobalt-Chrom- oder Kobalt-Nickel-Legierungen, Nitinol), die im Rahmen einer Ballondilatation in die Gefäßwand gedrückt werden und dort verbleiben. Bei unbeschichteten Stents kommt es innerhalb von 4 Wochen zu einer Reendothelialisierung der Stent-Oberfläche. Bis zu diesem Zeitpunkt ist wegen der Gefahr von Stent-Thrombosen eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel oder Prasugrel obligat. Um die Gefahr von akuten Stent-Thrombosen zu minimieren, sollten Patienten bereits vor einer Stent-Implantation mit Clopidogrel oder Prasugrel behandelt werden. Nach 4–6 Wochen kann Clopidogrel/Prasugrel abgesetzt werden, die Therapie mit Aspirin sollte jedoch lebenslang fortgeführt werden. Alle Stents sind nicht ferromagnetisch und daher unproblematisch bei MRT-Untersuchungen.

Medikamentenbeschichtete Stents (Drug eluting stents). Durch Verwendung von DES, die lokal antiproliferative Medikamente wie Sirolimus, Everolimus oder Paclitaxel freisetzen, kann die Restenoserate innerhalb des Stents nahezu komplett und in den Randbereichen auf ca. 3–7% gesenkt werden. Nachteilig ist jedoch die verzögerte Reendothelialisierung in der Region von DES, sodass die Gefahr subakuter oder späterer Stent-Thrombosen für einen derzeit nicht genau zu beziffernden Zeitraum persistiert.

➤ Aktuell wird empfohlen, nach Implantation eines DES Aspirin dauerhaft (lebenslang) und Clopidogrel/Prasugrel für einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, bei Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko 12 Monate einzunehmen (Baer u. Erdmann 2007; Silber et al. 2007).

Zu bedenken ist, dass für die Dauer der kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos keine elektiven Operationen durchgeführt werden können. In Notfallsituationen (z. B. Unfälle, dringliche Operationen), die eine temporäre Unterbrechung der antithrombozytären Therapie erfordern, ist ein interdisziplinäres Handeln unter Einchluss eines interventionellen Kardiologen erforderlich, um ein koordiniertes Prozedere mit dem Ziel, die Gefahr einer späten In-Stent-Thrombose zu minimieren, festlegen zu können. In jedem Fall sollte die Unterbrechung der antithrombozytären Therapie für den kürzesten zu vertretenden Zeitraum erfolgen. Aufgrund dieser ungelösten Problematik sollte die Indikation für die Implantation von DES derzeit kritisch gestellt werden (Baer u. Erdmann 2007).

Restenose

In Abhängigkeit von klinischen oder wissenschaftlichen Fragestellungen existieren zahlreiche unterschiedliche Definitionen der Restenose. Für klinische Belange hat sich die Definition einer angiographisch mehr als 50%igen Reduktion des Gefäßdurchmessers etabliert. Wird diese Definition zugrunde gelegt, so beträgt die Restenoserate nach PTCA etwa 30–50% und nach Stent-Implantation etwa 15–30%. Warum manche Patienten zur Bildung von Restenosen neigen, andere jedoch nicht, ist letztlich nicht geklärt. Jedoch treten Restenosen häufiger bei Diabetikern, bei Gefäßen mit geringem Durchmesser, bei inkompletter Beseitigung der Stenose, bei ursprünglich verschlossenen Gefäßen, bei

Bypassgrafts und bei intrakoronaren Thromben auf (► Übersicht 2.9). Pathogenetisch spielen bei der Restenosebildung nach Ballondilatation ein Lumenverlust innerhalb der ersten Minuten nach Dilatation (sog. elastischer Recoil), die Thrombusbildung an der Dilatationsstelle und die Intimahyperplasie eine wichtige Rolle. Diese Prozesse beginnen unmittelbar nach der Intervention und sind innerhalb weniger Monate abgeschlossen. Daher entstehen Restenosen typischerweise innerhalb der ersten 3–6 Monate nach Intervention und sind anschließend eine Rarität. Die Therapie besteht in einer erneuten Intervention. Bei konventioneller Ballondilatation einer Restenose entwickelt sich in etwa 30% der Fälle ein erneutes Rezidiv, bei der Stent-Implantation liegt die Rezidivrate niedriger.

Übersicht 2.9. Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Restenosen nach perkutanen Koronarinterventionen einhergehen

Klinische Faktoren

- IAP/ACS
- Kurz andauernde Angina pectoris (2–6 Monate)
- Diabetes mellitus
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz

Angiographische Faktoren

- Langstreckige Stenosen (>20 mm)
- Ostiumstenosen
- Bifurkationsstenosen
- Stenosen in einer Biegung (>45°)
- Hochgradige Stenose vor PCI
- Geringer Durchmesser der stenosierten Koronararterie
- Venen-Grafts
- Rekanalisierter chronischer Verschluss

Prozedurale Faktoren

- >30%ige Residualstenose
- Verbleibender transstenotischer Druckgradient > 20 mmHg

In-Stent-Restenose

Die In-Stent-Restenose, die nach Implantation von BMS in ca. 15–30% der Fälle zu beobachten ist, weist im Vergleich zur Restenose nach konventioneller PTCA einige Besonderheiten auf. Risikofaktoren für eine Rezidivstenose nach Stent-Implantation sind in ► Übersicht 2.10 aufgeführt. Pathogenetisch ist nahezu ausnahmslos die Neointimabildung bedeutsam, die durch Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskulzellen hervorgerufen wird. Diese Prozesse sollen durch die Beschichtung von Stents mit antiproliferativen Substanzen wie Paclitaxel oder Sirolimus inhibiert werden. Obgleich diese Wirkstoffe tatsächlich zu einer deutlichen Reduktion der Neointimabildung und somit zu einer Verminderung der In-Stent-Restenose-Rate führen, hemmen sie gleichzeitig auch die Reendothelialisierung im Stentbereich; dies geht für einen derzeit nicht genau zu beziffernden Zeitraum mit einem erhöhten Risiko für Stent-Thrombosen einher. Daher ist nach Implantation von DES zur Vermeidung von Stent-Thrombosen die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel/Prasugrel für mindestens 6 Monate obligat (► Abschn. »Stent-Implantation«). Therapeutische Optionen zur Beseitigung von In-Stent-Restenosen sind die erneute konventionelle Ballonangioplastie oder die erneute Stent-

Implantation (»Stent-in-Stent«) mit einem BMS oder DES. Alternative Verfahren wie Rotablation oder Brachytherapie wurden mittlerweile wieder verlassen. Dagegen stellt der Einsatz von Paclitaxel-beschichteten Ballons mittlerweile eine wirkungsvolle Option zur Behandlung von In-Stent-Restenosen wie auch von Bifurkationsstenosen dar (Scheller et al. 2006).

■ Übersicht 2.10. Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von In-Stent-Restenosen einhergehen

Klinische Faktoren

- Vorangegangene Restenose
- IAP/ACS
- Diabetes mellitus

Angiographische Faktoren

- Geringer Gefäßdurchmesser (<25 mm)
- Langstreckige Stenosen (>20 mm)
- Proximale LAD
- Venen-Grafts
- Rekanalisierter chronischer Verschluss

Prozedurale Faktoren

- Unvollständige Stent-Entfaltung
- Ausgedehnte Dissektionen
- Implantation mehrerer Stents

Medikamentöse Therapie nach perkutaner Koronarintervention

Mithilfe der PCI können bedeutsame Koronarstenosen mit hoher Erfolgsrate beseitigt werden. Jedoch müssen Arzt und Patient sich dessen bewusst sein, dass dieses Therapieverfahren bei Patienten mit stabiler KHK lediglich eine symptomatische Behandlung der Angina pectoris darstellt, während die zugrunde liegende Atherosklerose unbeeinflusst bleibt. Daher ist nach einer PCI in Abhängigkeit von individuell vorhandenen Risikofaktoren eine konsequente Reduktion des Risikoprofils mithilfe medikamentöser Maßnahmen, aber auch durch eine Anpassung des Lebensstils des Patienten anzustreben (► Abschn. 2.3.1).

- Nach intrakoronarer Stent-Implantation sind zur Vermeidung von thrombotischen Stent-Verschlüssen spezielle medikamentöse Therapiestrategien (ASS in Kombination mit Thienopyridinen, z. B. Clopidogrel/Prasugrel) zwingend erforderlich.

Nach Implantation von BMS muss diese kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung für mindestens 4 Wochen erfolgen, nach Implantation von DES ist sie wegen der Gefahr von Spätthrombosen nach heutigem Kenntnisstand für mindestens 6 Monate erforderlich (Silber et al. 2007). Abhängig vom individuellen Risiko sollte eine weitere Gabe für bis zu 12 Monate oder darüber hinaus erfolgen. Im Zweifelsfall muss die Absprache mit einem interventionellen Kardiologen getroffen werden.

2.3.4 Operative Therapie

Koronare Bypassoperation

Die koronare Bypassoperation dient der Überbrückung signifikanter Koronarstenosen durch die Anlage von Umgehungskreisläufen (Bypasses), die die Perfusion und die Sauerstoffversorgung

von distal der Stenose gelegenen Myokardarealen gewährleisten sollen. Dies kann durch Verwendung arterieller oder venöser Gefäße erfolgen.

Die konventionelle Bypassoperation wird am nichtschlagenden Herzen unter HLM-Einsatz durchgeführt. Nach medianer Sternotomie wird die Aorta abgeklemmt, die obere und untere Hohlvene kanüliert und das Herz mithilfe der kardioplegischen Lösung temporär stillgestellt und zugleich vor Ischämie-/Reperfusionsschäden geschützt. Routinemäßig wird die linke A. thoracica interna (LIMA) zur Versorgung des LAD-Stromgebietes verwendet. Sie wird aus ihrem Gefäßbett mobilisiert, und das distale Ende wird vorzugsweise mit dem RIVA (LAD) anastomosiert. Alternative arterielle Bypassgefäße sind die rechte A. thoracica interna (RIMA), die A. radialis, die A. gastroepiploica und die A. epigastrica (jeweils als freie Transplantate). Zur Revaskularisation mit venösen Bypasses wird meist die V. saphena magna verwendet, um eine Verbindung zwischen der Aorta und der betroffenen Koronararterie distal der Stenose herzustellen.

Indikationen. Die Indikationen für eine koronare Bypassoperation basieren üblicherweise auf der Schwere der Symptomatik, der Koronaratomie, der Ventrikelfunktion und Begleiterkrankungen bzw. dem Operationsrisiko. Die Entscheidung über ein primär interventionelles oder operatives Vorgehen muss in jedem Einzelfall kritisch abgewogen werden. Klassische Indikationen zur operativen Myokardrevaskularisation, für die eine Verbesserung der Prognose belegt ist, sind die interventionell nicht angehbare ungeschützte Hauptstammstenose (Lumenreduktion >50%), die Mehrgefäßerkrankung mit proximaler LAD-Stenose und eingeschränkter LV-Funktion beim Nichtdiabetiker und die Mehrgefäßerkrankung beim Diabetiker. Eine große Beobachtungsstudie konnte an mehr als 59.000 Patienten zeigen, dass die Bypassoperation im Vergleich zur PCI bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung hinsichtlich Sterblichkeit und Notwendigkeit zur erneuten Revaskularisation zu besseren Langzeitergebnissen führt (Hannan et al. 2005). Dieser Vorteil blieb selbst bestehen, wenn im Rahmen der PCI DES implantiert wurden (Hannan et al. 2008). Andererseits ist die PCI das weitaus weniger invasive Verfahren und wird daher von den meisten Patienten bevorzugt. Ebenso sprechen Begleiterkrankungen und ein erhöhtes Operationsrisiko für ein interventionelles Vorgehen.

- Unabhängig von der ausgewählten Methode ist immer eine komplette Revaskularisierung anzustreben.

Die Auswahl des Revaskularisierungsverfahrens basiert letztlich auf der Koronaratomie, der Wahrscheinlichkeit einer kompletten Revaskularisation mithilfe der PCI, dem Diabetesstatus und der Präferenz seitens des Patienten.

Operationserfolg und Offenheitsrate. Durch die operative Myokardrevaskularisation kann bei den meisten Patienten eine deutliche Symptomverbesserung erzielt werden. Eine Beseitigung oder erhebliche Besserung der Angina-pectoris-Symptomatik lässt sich bei 90% der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre und bei 50% innerhalb der ersten 10 Jahre nach kompletter Revaskularisation erreichen. Dies geht in der Regel mit einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie einer Abnahme des Medikamentenbedarfs einher. Eine erneute Revaskularisation (erneute Bypassoperation oder PCI) ist innerhalb von 3 Jahren bei ca. 5% und innerhalb von 10 Jahren bei 6–8% erforderlich (Hannan et al. 2005).

Eine Prognoseverbesserung konnte für Patienten mit Stenose des linken Hauptstamms oder einer Drei- bzw. Zweigefäßerkrankung mit signifikanter Stenose der proximalen LAD gezeigt werden. Der Überlebensvorteil ist bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF <50%) ausgeprägter. Des Weiteren kann die Überlebensrate bei Patienten mit KHK und überlebtem plötzlichen Herztod oder anhaltender Kammertachykardie sowie bei voroperierten Patienten und mehreren Venengraftstenosen (insbesondere LAD-Bypasses) verbessert werden.

➤ Der dauerhafte Erfolg einer Bypassoperation wird wesentlich durch die Offenheit der angelegten Bypasses determiniert.

Die Langzeitoffenheitsrate von arteriellen Bypasses ist deutlich höher als die von venösen Bypasses. Sie beträgt bei Anlage eines IMA-Bypasses auf die LAD nach einem Jahr 98% und nach 20 Jahren 90% (Sabik u. Lytle 2008). Dies geht mit einer Verbesserung der Prognose im Vergleich zu venösen LAD-Bypasses einher. Bei Verwendung anderer arterieller Bypassgefäße liegen die Offenheitsraten etwas niedriger. Bei venösen Bypasses (in der Regel V. saphena magna) kann es bereits während der Hospitalphase zu thrombotisch bedingten Frühverschlüssen kommen. Im ersten Jahr muss in 10–20% mit Bypassverschlüssen gerechnet werden, anschließend beträgt die jährliche Verschlussrate 2–5% (Sabik u. Lytle 2008). Nach 15 Jahren ist etwa die Hälfte der venösen Bypasses verschlossen. Begünstigende Faktoren für Bypassverschlüsse sind ein geringer Durchmesser des Nativgefäßes (<1,5 mm), ausgeprägte Atherosklerose distal der Insertionsstelle und langsamer distaler Blutfluss. Für die höhere Verschlussrate venöser Bypasses sind die Intimahyperplasie und Neointimabildung sowie thrombembolische Ereignisse verantwortlich. Die Bypassatherosklerose, die in arteriellen Bypassgefäßen praktisch nicht vorkommt, kann über die gesamte Länge von Venenbypasses auftreten. Durch die postoperative medikamentöse Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) können die Bypassatherosklerose vermindert und somit die postoperative Myokardinfarkt- und Sterblichkeitsrate reduziert werden.

Komplikationen und Risiken. Erfolg und Risiko einer koronaren Bypassoperation sind in hohem Maß von der Fallselektion und der Erfahrung des Operationsteams abhängig. Das Operationsrisiko steigt mit dem Grad der ventrikulären Dysfunktion, der Anzahl von Begleiterkrankungen, dem Lebensalter und der chirurgischen Unerfahrenheit. Perioperative Komplikationen und deren Häufigkeit sind in ■ Tab. 2.11 aufgelistet.

Eine Reihe von Faktoren ist mit einem erhöhten Operationsrisiko assoziiert (► Übersicht 2.11). Bei Patienten ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen mit normaler linksventrikulärer Funktion beträgt die perioperative Letalität weniger als 1% und

steigt mit Anzahl und Schwere der Risikofaktoren an. Insbesondere bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren kann das Operationsrisiko deutlich erhöht sein.

■ Übersicht 2.11. Faktoren, die mit einem erhöhten Operationsrisiko bei der Bypassoperation assoziiert sind

- Hauptstammstenose
- Hohes Lebensalter (>80 Jahre)
- Diabetes mellitus
- Manifeste Herzinsuffizienz
- Reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (EF <40%)
- Notfalloperation
- Reoperation

Krankenhausletalität und Langzeitüberleben. Bei elektiven Eingriffen beträgt die perioperative Letalität ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen weniger als 1%. Insgesamt wird die Krankenhausletalität bei der Bypassoperation mit 1–4% angegeben. Wesentliche Ursachen für die perioperative Sterblichkeit sind das Auftreten eines Myokardinfarkts und postoperatives Pumpversagen insbesondere bei Patienten, die bereits präoperativ eine eingeschränkte Pumpfunktion aufwiesen.

➤ Das langfristige Überleben nach Bypassoperation hängt vom kardialen Status des Patienten zum Zeitpunkt der Operation, nichtkardialen Begleiterkrankungen, dem Operationsergebnis und dem Fortschreiten der Atherosklerose ab.

In der CASS-Studie betragen die Ein-, Fünf-, Zehn- und Fünfzahnjahresüberlebensraten nach operativer Myokardrevascularisation 96, 90, 74 resp. 56 %. Die Zehnjahresüberlebensrate von Patienten mit Dreigefäßerkrankung betrug bei Verwendung von LIMA-LAD-Bypasses 89% gegenüber 71% bei Verwendung von LAD-Venen-Bypasses. Die Langzeitprognose wird entscheidend durch die Kontrolle der vaskulären Risikofaktoren beeinflusst. Neben Thrombozytenaggregationshemmern wird – unabhängig vom Lipidstatus – die lebenslange Therapie mit Statinen empfohlen. Durch Rauchstopp kann nach einer Bypassoperation die Prognose eines Nichtraucher erzielt werden.

Minimal-invasive Bypasschirurgie und Off-pump-Verfahren

So genannte minimal-invasive Bypassverfahren und/oder Eingriffe ohne HLM (»off-pump surgery«) zeichnen sich durch ihre geringe Invasivität aus und können die Morbidität reduzieren sowie die Erholungsphase bei geeigneten Patienten verkürzen. Demgegenüber scheinen solche Eingriffe im Vergleich zur konventionellen Operation nicht zu einer geringeren Rate an postoperativen neurokognitiven Dysfunktionen zu führen.

Bei minimal-invasiven Eingriffen wird statt der Sternotomie ein linksthorakaler interkostaler Zugang gewählt, der nur einen relativ kleinen Schnitt erforderlich macht. Mit diesem MIDCAB (»minimal invasive direct CAB«)-Verfahren kann die LIMA am schlagenden Herzen ohne Einsatz der HLM meist mit der LAD anastomosiert werden. Um eine komplette Revascularisierung bei Mehrgefäßerkrankung zu erreichen, kann die MIDCAB-Operation mit PCI-Verfahren (z. B. Stenting der RCA und/oder RCX, Hybridverfahren) kombiniert werden.

■ Tab. 2.11. Perioperative Komplikationen und deren Häufigkeit bei der Bypassoperation

Komplikationen	Häufigkeit [%]
Perioperativer Myokardinfarkt	2–5
Neurologische Komplikationen	4–6
Rhythmusstörungen	10–30
Wundheilungsstörungen/Sternumdehiszenz	0,5–4
Dressler-Syndrom	2–5

Ein zunehmend häufig eingesetztes Verfahren ist die Bypassoperation mit Sternotomie, jedoch ohne Einsatz der HLM. Mit diesem als »off-pump« CAB bezeichneten Verfahren können alle Gefäßprovinzen unter Verwendung arterieller und/oder venöser Bypasses am schlagenden Herzen versorgt werden. Obgleich die Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Einsatz der HLM auftreten können, mithilfe des OPCAB minimiert werden, weisen die Bypassgefäße nach 3 Monaten eine geringere Offenheitsrate auf als nach konventioneller Bypassoperation. Bei manchen Hochrisikopatienten (z. B. ausgeprägte Atherosklerose der Aorta ascendens, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Störungen des Gerinnungssystems) ist das OPCAB-Verfahren vorteilhaft, da es die Rate nichtkardialer Komplikationen vermindert. Für Patienten mit normalem Risiko ist der Stellenwert dieses Verfahrens bisher nicht klar.

Herztransplantation

Bei einzelnen Patienten mit schwerster KHK, bei denen nach dem angiographischen Befund weder interventionell noch operativ eine sinnvolle Revaskularisierungsmöglichkeit besteht, kann als Ultima Ratio eine Herztransplantation erwogen werden. Diese Option besteht insbesondere bei jüngeren Patienten und bei intractablen Angina-pectoris-Beschwerden. Zu den Einzelheiten der Herztransplantation ► Kap. 28.

2.4 Akutes Koronarsyndrom

2.4.1 Definitionen, Epidemiologie und Pathophysiologie

Definitionen

Die akut lebensbedrohlichen Formen der KHK werden unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS) zusammengefasst. Unter klinischem Aspekt sind dies die IAP, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Die Übergänge zwischen diesen klinischen Formen sind so variabel, dass sich in den letzten Jahren eine Einteilung der Patienten anhand des EKG in die Gruppen STEMI und NSTEMI und/oder IAP als klinisch praktikabel erwiesen hat. Mit dieser Differenzierung ist ein unterschiedliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen verbunden.

- Das ACS stellt besonders hohe Anforderungen an eine schnelle sowie zielgerichtete Diagnostik und eine konsequente Therapie.

Dies spiegelt sich in den qualitätssichernden Maßnahmen der wissenschaftlichen Fachgesellschaften wider, die bei der Behandlung des ACS einen besonders hohen Stellenwert haben. Den aktuellen Leitlinien kommt dabei die Aufgabe zu, in standardisierter Weise zu der praktischen Umsetzung des medizinischen Kenntnisstands beizutragen. Die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie beziehen sich auf die 2007 publizierte Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC; Bassand et al. 2007), der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC; Antmann et al. 2008). Empfehlungsstärke und Evidenzgrad für diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind im Text fett hinterlegt und beziehen sich auf die Definitionen ► »Evidenzbasierte Empfehlungen« am Buchanfang.

Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen an erster Stelle der Todesursachenstatistik in Europa. Klassisches Leitsymptom bei Patienten

mit Verdacht auf ein ACS ist der akute thorakale Schmerz, hinter dem sich ein großes Spektrum von funktionellen Beschwerden bis hin zur akut lebensbedrohlichen Myokardischämie verbirgt. In Deutschland sterben jährlich ca. 300.000 Menschen an einer akuten Myokardischämie. Stationär werden in Deutschland jährlich ca. 300.000 Patienten mit NSTEMI/IAP und ca. 200.000 mit STEMI behandelt.

Pathophysiologie

Dem pathomorphologischen und pathofunktionellen Konzept des ACS liegen nach heutigem Verständnis 3 gut voneinander abgrenzbare Komponenten zugrunde:

- Die **Atherogenese**, ein über viele Jahrzehnte ablaufender Prozess, der zu einem allmählichen Gefäßumbau als unabdingbarer Voraussetzung für das ACS gilt.
- Die **Plaquerosion** und/oder **Plaquetissur** als pathomorphologische Weichenstellung zwischen dem ungefährlichen, stabilen artherosklerotischen Gefäßumbau und der vulnerablen Plaque als chronisch-morphologischem Korrelat des klinisch manifesten ACS.
- Die **Thrombose** im Bereich der vulnerablen Plaque als akutes funktionelles Korrelat der klinischen Symptomatik.

Als pathophysiologisches Substrat des ACS gilt die instabile artherosklerotische Plaque. Diese Plaque besteht aus 2 Hauptkomponenten:

- einer fibrösen Kappe von glatten Muskelzellen und extrazellulären Matrixzellen sowie
- einem lipidreichen Kern mit Makrophagen und nekrotischen Arealen.

Die Plaqueoberfläche, insbesondere beim Vorhandensein eines größeren atheromatösen Lipidkerns, ist stark thrombogen. Dies wird evident, wenn die Plaque rupturiert. Eine Plaqueruptur erfolgt vorzugsweise in der Schulterregion, da sie die Stelle der größten mechanischen Belastung darstellt. Nachfolgend kommt es zum Einströmen von Blut in den Plaquekern mit Aktivierung von Thrombozyten und der Koagulationskaskade. Häufig kommt es dann zur Bildung eines Intraplaque thrombus, der einen weiteren Zutritt von Blut verhindert und die Rupturstelle abdeckt. Aufgrund der Thrombogenität der Plaqueoberfläche bildet sich ein muraler Thrombus variabler Größe, der in das Gefäßlumen ragt und dort den Fluss- und Scherkräften des Blutes ausgesetzt wird. Dies kann zur Absprengung von Thrombusteilen mit Mikroembolien in die periphere Gefäßbahn führen. Schließlich kann ein okkludierender Thrombus resultieren, der das Gefäß vollständig verschließt. Die Wahrscheinlichkeit einer Plaqueruptur wird durch die intrinsische Vulnerabilität der Plaque, d. h. die Plaquezusammensetzung, und die mechanischen Kräfte, die auf die Plaque einwirken, bestimmt. Weitere Variablen sind der in der Plaque ablaufende Entzündungsprozess und in diesem Zusammenhang das Vorhandensein und die Aktivierung von Makrophagen und T-Lymphozyten. Schließlich führen wiederholte mechanische Reize (zyklische Dehnung der Gefäßwand, Scherstress) zu einer mechanischen Ermüdung der fibrösen Kappe und begünstigen deren Ruptur.

Kurz gefasst. Ursache des ACS ist in der Regel die Ruptur einer artherosklerotischen Plaque mit nachfolgender Thrombusbildung. Eine solche Plaqueruptur mit der klinischen Symptomatik einer IAP oder eines akuten Myokardinfarkts bzw. plötzlichen

■ **Tab. 2.12.** Killip-Klassifikation

Klasse	Klinische Zeichen	Beurteilung
I	Keine Lungen- oder Halsvenenstauung	Keine Herzinsuffizienz, Letalität <5%
II	Basale Rasselgeräusche, dritter Herzton, Tachypnoe, Halsvenen- und/oder Leberstau	Mäßige Herzinsuffizienz, Letalität 10–20%
III	Stauungsrasselgeräusche bis zu den Lungenoberfeldern	Schwere Herzinsuffizienz, Letalität 30–40%
IV	Lungenödem, Schockzeichen, Blutdruck <90 mmHg, Schweißausbruch, periphere Zyanose, Oligurie, Verwirrtheit	Kardiogener Schock, Letalität 70–90%

Herztodes ist umso wahrscheinlicher, je größer der Lipidkern des Atheroms und je geringer der Anteil glatter Muskelzellen in der fibrösen Kappe ist. Weitere Risikofaktoren sind Entzündungsvorgänge mit Makrophagenaktivierung und Freisetzung lytischer Enzyme. Neu im pathogenetischem Ansatz ist die zunehmende Kenntnis über die Schlüsselfunktion entzündlicher Vorgänge als wesentliche Determinanten der Plaqueinstabilität.

2.4.2 Klinische Symptome und Diagnostik

Klinisches Beschwerdebild und Befund

☛ Der in seiner Intensität sehr variable, meist retrosternale Schmerz ist das Leitsymptom des ACS.

Im Gegensatz zur IAP ist der thorakale Schmerz bei NSTEMI und STEMI trotz häufig gleicher Lokalisation und Ausstrahlung meist wesentlich stärker und länger anhaltend. In der Regel dauert er über 30 min an und ist oft von Angst, Schweißausbruch, Luftnot und allgemeinem Schwächegefühl begleitet. Atypische Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder plötzlicher Stuhldrang kommen besonders bei Frauen und Hinterwandinfarkten vor und werden über eine Vagusaktivierung ausgelöst.

Bei etwa der Hälfte der Patienten geht dem eigentlichen Infarktereignis einige Stunden oder Tage eine Phase starker, in kurzen Abständen aufeinanderfolgender Angina-pectoris-Anfälle voraus. In großen Studien wurde gezeigt, dass etwa die Hälfte der nichttödlichen Herzinfarkte, besonders bei Diabetikern, Hypertonikern und alten Menschen, stumm und für Patienten und Arzt unbemerkt verlaufen. In der Akutphase variiert der klinische Befund der Patienten mit ACS sehr stark. Bei großen Infarkten mit gestörter Pumpfunktion finden sich über den Unter- und Mittelfeldern der Lungen feinblasige, im kardiogenen Schock grobblasige Rasselgeräusche. Die einfache Klasseneinteilung nach Killip hat sich für die klinische Beurteilung am Krankenbett bewährt. Sie erlaubt eine näherungsweise Risikoeinschätzung (■ Tab. 2.12).

Differenzialdiagnosen

Ausgeprägte thorakale Schmerzen können auch durch eine akute Perimyokarditis oder Pleuritis, die bei tiefer Inspiration und lageabhängig noch zunehmen, ausgelöst werden. Es fehlen jedoch die infarkttypischen Laborwert- und EKG-Veränderungen. Der Schmerz der akuten Aortendissektion ist retrosternal und wird typischerweise als »Vernichtungsschmerz«, oft zwischen den Schulterblättern, charakterisiert. Er ist nicht selten von einer Schocksymptomatik mit Luftnot, Schweißausbruch und Blutdruckabfall begleitet. Auch die fulminante Lungenarterienembolie kann einen schweren Thoraxschmerz verursachen. Die zahlreichen anderen bei Thoraxschmerz differenzialdiagnostisch infrage kommenden Krankheitsbilder sind in ■ Tab. 2.13 aufgeführt.

■ **Tab. 2.13.** Differenzialdiagnosen bei Thoraxschmerz

Organsystem	Krankheit
Kardiovaskuläre Erkrankung	Rhythmusstörungen Perikarditis Myokarditis Aortendissektion
Pulmonale Erkrankung	Lungenembolie Pneumothorax
Skeletterkrankung	Rippenfraktur/Prellungen BWS-Erkrankungen Tieze-Syndrom
Gastrointestinale Erkrankung	Ösophagusruptur/Ösophagitis Ulkus/Perforation Akute Pankreatitis Gallenkolik
Weitere Krankheitsbilder	Herpes zoster Tumorerkrankungen des Skeletts/ der Thoraxwand
BWS Brustwirbelsäule.	

Diagnostik

Elektrokardiogramm. Die im Verlauf typischen EKG-Veränderungen beim Herzinfarkt erlauben eine Einschätzung der Infarktdauer. Außerdem lässt sich anhand der veränderten Ableitungen die Lokalisation und näherungsweise auch die Größe des Infarkts bestimmen.

☛ Beim akuten Herzinfarkt zeigt das Aufnahme-EKG in 60% der Fälle Zeichen eines Infarkts.

In 25% der Fälle sind EKG-Veränderungen vorhanden, durch die jedoch die Diagnose »ACS« nicht allein gestellt werden kann. Bei 15% der Patienten ist das EKG normal. In der Regel findet sich ein typischer Stadienablauf. Die initialen T-Wellen-Veränderungen sind Ausdruck der von subendokardial nach subepikardial fortschreitenden Ischämie. Betrifft die Ischämie die gesamte Myokardwand (transmurale Ischämie), so ist in der frühen Phase eine T-Wellen-Überhöhung, das »Erstickungs-T« zu beobachten. Bei prolongierter transmuraler Ischämie entwickelt sich die typische monophasische ST-Strecken-Hebung (STEMI) in den Ableitungen, die das ischämische Gebiet repräsentieren (■ Abb. 2.18). Als indirektes Zeichen für die Infarktentwicklung zeigen sich ST-Strecken-Senkungen in den Ableitungen, die dem Läsionsgebiet gegenüberliegen. Das subakute Stadium des Infarkts wird durch die Inversion der T-Welle eingeleitet, bei der die ST-Strecke anfänglich noch erhoben ist. Im weiteren Verlauf kehrt die ST-Strecke auf das Niveau der isoelektrischen Linie zurück. Die T-Welle bleibt zunächst negativ. Im chronischen Stadium kann sie gering negativ bleiben oder sich vollständig normalisieren.

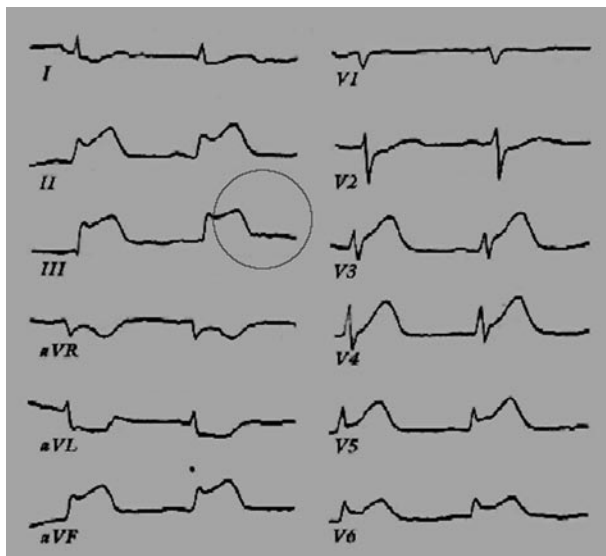


Abb. 2.18. Infarkt-EKG. Typisches Zeichen der transmuralen Ischämie ist die ST-Hebung. Die Zuordnung der ST-Hebungen (Abl. III; Kreis) im EKG gibt Aufschluss über die Lokalisation der Ischämie. Betroffen sind hier die Ableitungen II, III, aVF und V5, V6 als Zeichen des ausgedehnten Hinterwandinfarkts

Als Zeichen des abgelaufenen Infarkts bleibt eine Q-Zacke bestehen.

Das EKG-Bild eines NSTEMI ist meist durch spitz negative, koronare T-Wellen gekennzeichnet. Der QRS-Komplex bleibt unverändert. Die Dauer der T-Wellenveränderungen ist mit wenigen Tagen bis hin zu Monaten sehr variabel. Eine regionale Perikarditis kann zu Abweichungen vom typischen EKG-Verlauf führen. Man findet dann eine verspätete T-Wellen-Inversion oder eine erneute Positivierung von bereits negativen T-Wellen.

Infarkttypische Veränderungen der QRS-Gruppe sind die Reduktion der R-Amplitude bis hin zum R-Verlust und die Ausbildung pathologischer Q-Zacken. Pathologisch sind Q-Zacken in den Extremitätenableitungen, wenn ihre Dauer mehr als 0,04 s beträgt und der Betrag der Amplitude der Q-Zacke mehr als 25% der R-Amplitude der betroffenen QRS-Gruppe ausmacht, sog. Pardée-Q. Die R-Zackenreduktion und die pathologische Q-Zacke sind Zeichen der Myokardnekrose.

Der Zeitpunkt des Auftretens von Q-Zacken variiert erheblich. Sie können bereits im initialen EKG nachweisbar sein, aber auch erst nach Tagen auftreten. In etwa 70% der Fälle bleiben sie bestehen und ermöglichen auch nach langer Zeit noch die Diagnose eines abgelaufenen Infarkts. Bei einer Septuminfarzie-

rung sind häufig komplette Rechts- oder Linksschenkelblöcke zu sehen. Ebenso wie beim vorbestehenden Schenkelblock kann dadurch die elektrokardiographische Infarkt diagnose erschwert oder unmöglich werden. Ein neu aufgetretener Linksschenkelblock ist hinweisend für einen großen Vorderwandinfarkt und eine eingeschränkte Prognose. Lokalisation und Größe eines Herzinfarkts sind vom Versorgungsgebiet der verschlossenen Koronararterie und von der Kollateralversorgung abhängig. Anatomische Besonderheiten der Koronarversorgung müssen dabei berücksichtigt werden (■ Tab. 2.14). So kann es beim koronaren Rechtsversorgungstyp und proximalen Verschluss der RCA zu einem ausgedehnten Hinterwandinfarkt mit Beteiligung der inferioren, posterioren und lateralen Wand des linken Ventrikels sowie von Teilen des rechten Ventrikels kommen.

Liegt hingegen ein koronarer Linksversorgungstyp vor, wird der Verschluss einer kleinen rechten Kranzarterie nur einen umschriebenen inferioren Infarkt verursachen.

Um die Infarktausdehnung besser erfassen zu können, werden bei Verdacht auf einen posterioren Infarkt die Ableitungen V₇-V₉, wenn eine rechtsventrikuläre Beteiligung beim Hinterwandinfarkt vermutet wird, die rechtspräkordialen Ableitungen V_{3R}-V_{6R} geschrieben.

Bei ca. 20% der Hinterwandinfarkte kommt es zur rechtsventrikulären Mitbeteiligung (► rechtsventrikulärer Infarkt). Direkte Infarktzeichen mit ST-Strecken-Hebung können in den rechtspräkordialen Ableitungen, V₁ und V_{3R}-V_{6R}, auftreten. Selten kann es auch zu ST-Strecken-Hebungen in V₂ und V₃ kommen.

Bei einem proximalen Verschluss des RIVA sind die Ableitungen V₁-V₆, I und aVL verändert. Man spricht dann von einem großen Vorderwandinfarkt oder einem Vorderwandspitzeninfarkt mit Beteiligung der gesamten Vorderwand, der Lateralwand und der anterioren Anteile des Septums. Im akuten Stadium sind spiegelbildliche Veränderungen in III und aVF zu sehen. Beim Lateralwandinfarkt ermöglichen die Ableitungen I, aVL und V₅-V₇ die Diagnose. Koronarmorphologisch findet man beim Lateralinfarkt meist den Verschluss eines Diagonalasts, wenn die anteriore Lateralwand betroffen ist und den Verschluss eines Posterolateralasts, wenn die posteriore Lateralwand betroffen ist.

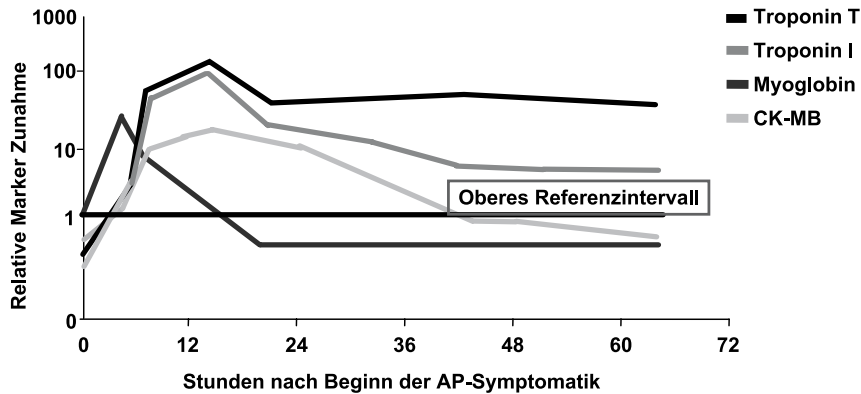
Der Hinterwandinfarkt wird durch Verschluss der RCA oder des RCX verursacht. Die inferiore und die posteriore Hinterwand, die posterioren Anteile des Septums, das rechtsventrikuläre Myokard und die posteriore Lateralwand können betroffen sein. Beim inferioren Infarkt zeigen sich die direkten EKG-Zeichen in den Ableitungen II, III und aVF. Indirekte EKG-Zeichen sind in den Ableitungen I und aVL, seltener in V₂-V₄ zu sehen.

Biochemische Marker. Als Marker der akuten Zellnekrose haben TnT und TnI aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität die

Tab. 2.14. Versorgungsgebiete, EKG-Ableitungen und Infarktlokalisierung

Koronararterie	Infarktlokalisierung	Betroffene Ableitungen	Indirekte Zeichen
RIVA proximal	Großer Vorderwandinfarkt	V ₁ -V ₆ , aVL, I	(II), III, aVF
RIVA nach Abgang der Diagonaläste	Anteroseptaler Infarkt	V ₁ -V ₄ , aVL, I	(II), III, aVF
Diagonalast/Posterolateralast	Lateralwand	aVL, I, V ₅ -V ₇	-
RCX	Posteriorer Hinterwandinfarkt	V ₇ -V ₉ , aVF, III	V ₁ -V ₃
RCA	Inferiorer Hinterwandinfarkt	II, III, aVF	V ₂ -V ₄
	Rechtsventrikulärer Infarkt	V _{3r} -V _{6r} , V ₁	

RCA »right coronary artery«, RCX Ramus circumflexus, RIVA Ramus interventricularis anterior.



■ **Abb. 2.19.** Freisetzungskinetik der Infarkt-Marker. Troponine und die CK-MB werden frühestens 3–4 h nach ischämischer Schädigung des Myo-

kards positiv. Ein noch früherer Nachweis einer myokardialen Schädigung gelingt nur mit der Myoglobinbestimmung. (Zimmermann et al. 1999)

Bestimmung der Kreatinkinase (CK und ihres Isoenzym MB) weitgehend abgelöst. Die aktuellen Infarktdefinitionen der ESC basieren deshalb auf diesen neuen biochemischen Parametern. Dies gründet sich auf eine Reihe von Studien, deren Ergebnisse auch die therapeutischen Konsequenzen beim ACS maßgeblich beeinflusst haben. Erhöhte Troponinwerte finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit NSTEMI und bei nahezu allen Patienten mit STEMI.

- Die Troponinbestimmung hat die höchste prognostische Aussagekraft für das Infarktrisiko und den Dreißigtageverlauf und ist heute Standard in der Notfalldiagnostik des ACS (**I-A**).

Grundsätzlich besteht kein Unterschied in der diagnostischen Wertigkeit zwischen TnT und TnI. Erhöhte Troponinwerte finden sich frühestens 3–4 h nach dem Ischämieereignis. Dies bedeutet, dass ein einzelner negativer Messwert bei Aufnahme des Patienten in der Regel zur Beurteilung nicht ausreicht. Deshalb sollte eine zweite Messung im Zeitfenster 6–12 h nach der Aufnahme erfolgen (**I-A/C**). Nach einem Infarkt können die Troponinwerte bis zu 3 Wochen erhöht bleiben. Zur laboranalytischen Sicherung eines frühen Infarktrezidivs sind CK-MB-Bestimmungen aufgrund der Freisetzungskinetik deshalb besser geeignet (■ **Abb. 2.19**).

! Cave

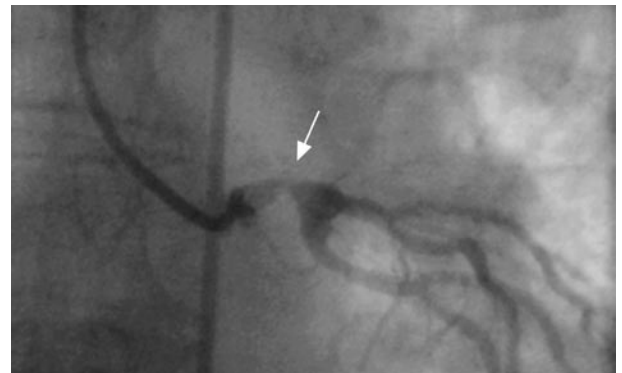
Falsch-positive Erhöhungen von TnT und TnI finden sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz [Kreatinin >2,5 mg/dl (>220 µmol/l)].

Ein Anstieg der Troponinwerte ist auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Myokardzellschädigung einhergehen, möglich: wie z. B. bei Myokarditis, Lungenembolie und dekompensierter Herzinsuffizienz. Grundsätzlich ist das Ergebnis der Tn-Bestimmung immer im Zusammenhang mit den klinischen Befunden und dem EKG zu interpretieren (**I-C**).

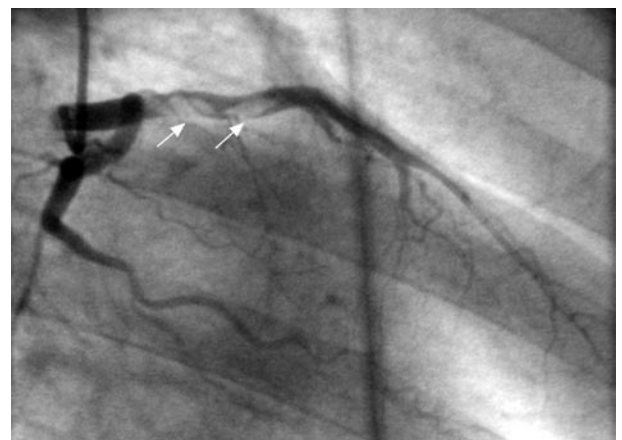
Andere diagnostische Methoden. Wichtige differenzialdiagnostische Informationen (z. B. regionale Wandbewegungsstörungen) kann die Echokardiographie liefern. Die Durchführung eines Belastungs-EKG ist kontraindiziert beim nichtbeschwerdefreien Patienten. Bei fehlenden Risikomeerkmalen in der Beobachtungsperiode und unauffälligem Ruhe-EKG kann eine Ergometrie oder eine andere Untersuchungsmethode zum Ischämienachweis (Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie, Stressmagnetresonanztomographie) bei der Indikationsstellung zur Koronarangiographie genutzt werden.

- Die Koronarangiographie ist derzeit der Goldstandard zur Diagnose- und Schweregradbeurteilung der KHK.

Der angiographische Befund bildet die Basis für die Indikation zur interventionellen Therapie (PCI) oder operativen Revaskularisation. Außerdem erlaubt die Koronarangiographie eine weitergehende Risikostratifizierung. Patienten mit Hauptstammstenosen (■ **Abb. 2.20**), schwerer Dreifäßerkrankung und sichtbarem intrakoronaren Thrombus (■ **Abb. 2.21**) haben ein erhöhtes Risi-



■ **Abb. 2.20.** Hochgradige Hauptstammstenose



■ **Abb. 2.21.** Großer hauptstammnaher intrakoronarer Thrombus im Ramus interventricularis anterior (RIVA)

■ Tab. 2.15. Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms

Kriterien	Wahrscheinlichkeit		
	Hoch	Mittel	Gering
Anamnese	Typische AP, KHK, ACVB-Operation	Typische AP, DM, Alter >70 Jahre	Atypische AP, typische AP mit Fehlen begleitender RF
Untersuchung	Hypotonie, Herzinsuffizienz, Lungen- ödem	Zeichen der generalisierten Arterio- sklerose	Thoraxschmerz, palpatorisch reprodu- zierbar
EKG	ST-Senkung, T-Negativierung	Q-Zacken, ST/T-Veränderungen ohne Dynamik	EKG unauffällig, T-Abflachung
Nekrosemarker	TnI, TnT, CK-MB erhöht	Normal	Normal

ACVB aortokoronarer Venenbypass, AP Angina pectoris, CK Kreatinkinase, DM Diabetes mellitus, KHK koronare Herzkrankheit, RF Risikofaktor, Tn Troponin.

ko. Bis zu einem Viertel der Patienten mit Verdacht auf ACS haben einen normalen koronarangiographischen Befund oder nur geringgradige Wandveränderungen. Andere bildgebende Verfahren, wie die Mehrschichtcomputertomographie oder die kardiale Magnetresonanztomographie, die eine nichtinvasive Darstellung der Koronargefäße erlauben, sind noch nicht für die klinische Routinediagnostik beim ACS validiert.

2.4.3 Risikostratifizierung

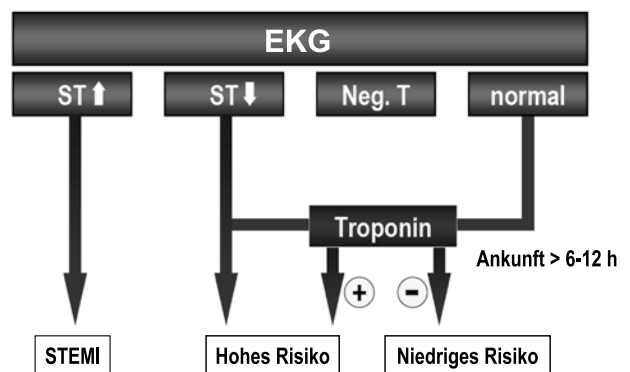
Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines ACS lässt sich anhand der ■ Tab. 2.15 erfassen.

Das akute Risiko bei ACS ist durch das Ausmaß und die Dynamik der EKG-Veränderungen und den Schweregrad der Ischämie, der sich in serologischen Veränderungen, z. B. Troponinanstieg widerspiegelt, bestimmt. Folgende Variablen können ebenfalls herangezogen werden (I-A): Lebensalter, anamnestiche Daten, wie z. B. frühere Myokardinfarkte, Diabetes, Herzinsuffizienz und revascularisierende Maßnahmen. Außerdem biologische Parameter, wie z. B. inflammatorische Marker (CRP), Kreatinin-Clearance, NTpro-BNP, eine bereits eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, und angiographische Befunde, wie z. B. Hauptstammstenose, schwere Dreigefäßerkrankungen und intrakoronare Thromben.

Kurz gefasst: Empfehlung zur Diagnostik/Risikostratifizierung bei ACS.

- Patienten mit Verdacht auf ACS müssen überwacht und unverzüglich stationär weiter diagnostisch abgeklärt werden.
- Bei persistierenden typischen Ruheschmerzen >20 min muss der Krankentransport in ärztlicher Begleitung erfolgen (I-C).
- Der Patient muss in der Klinik unverzüglich von einem Arzt gesehen und untersucht werden (I-C).
- Ein 12-Kanal-EKG ist vom Notarzt prästationär, spätestens 10 min nach stationärer Aufnahme zu schreiben und von einem qualifizierten Arzt zu beurteilen (I-A/C).

Bei Nachweis einer ST-Strecken-Hebung >0,1 mV in mindestens 2 zusammenhängenden Extremitätenableitungen, einer ST-Strecken-Hebung >0,2 mV in mindestens 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder einem Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik liegt definitionsgemäß ein STEMI mit der Indikation zur unverzüglichen Reperfusionstherapie vor (I-A; ■ Abb. 2.22).



■ Abb. 2.22. Diagnostischer Algorithmus bei ACS nach den aktuellen Leitlinien der ESC (Bassand et al. 2007)

In allen anderen Fällen liegt ein NSTEMI/IAP vor. Bei diesen Patienten ist eine erneute EKG-Registrierung bei jeder neuen Schmerzepisode und nach 6–12 Stunden zu wiederholen (I-A/C). Blutentnahmen zur Messung von Troponin T und -I haben sofort zu erfolgen (■ Abb. 2.22). Das Ergebnis sollte spätestens 60 min nach Aufnahme vorliegen (I-C). Bei negativem ersten Testergebnis muss eine zweite Messung in einem Zeitfenster von 6–12 h nach der Aufnahme erfolgen (I-A). Bei persistierenden oder rezidivierenden Beschwerden kann es auch erforderlich werden, weitere Messungen durchzuführen.

Patienten mit ACS und folgenden Merkmalen sind als Risikopatienten für Tod/Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen einzustufen und erfordern eine invasive Abklärung (I-A): TnT oder TnI-Erhöhung, ST-Senkung (über 0,1 mV), hämodynamische Instabilität (z. B. Schock, Rhythmusinstabilität, Kammerflimmern/-Flattern, ventrikuläre Tachykardien) und Diabetes mellitus.

2.5 Therapie der instabilen Angina pectoris und des Nicht-ST-Hebungsinfarkts

2.5.1 Prästationäre Therapiemaßnahmen

Die prästationären Therapiemaßnahmen entsprechen denen bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt. Die wichtigsten prästationären Allgemeinmaßnahmen und die primären thera-

peutischen Maßnahmen sind in den ► Übersichten 2.12 und 2.13 zusammengefasst.

■ Übersicht 2.12. Prästationäre Allgemeinmaßnahmen beim akuten Koronarsyndrom

- Lagerung mit 30° angehobenem Oberkörper
- Herzlungenauskultation
- Periphere Verweilkanüle
- Blutdruckmessung
- 12-Kanal-EKG
- Rhythmusstörungen

■ Übersicht 2.13. Primäre therapeutische Massnahmen beim akuten Koronarsyndrom

- Sauerstoff über Nasensonde/Maske 4–8 l/min
- Nitrate, sublingual als Kapsel (1–2 Kaps.), als Spray (2–3 Hübe in wiederholten Dosen bis zum Therapieeffekt; **Cave:** Einnahme von PDE-5-Hemmern), 3–5 mg Morphin i.v., ggf. wiederholt bis Schmerzfreiheit
- Bei vagaler Reaktion 0,5 mg Atropin i.v., ggf. wiederholen, bei Übelkeit/ Erbrechen Antiemetika (z. B. Metoclopramid)
- Bei Tachykardien trotz Schmerzfreiheit und fehlenden Zeichen der Linksherzinsuffizienz lang wirksame β -Rezeptorenblocker, z. B. 5 mg Metoprolol langsam i.v.
- Acetylsalicylsäure (>250 mg i.v.), Clopidogrel/Prasugrel (300/600 mg p.o.), Heparin (70 IE/kgKG i.v. maximal 5000 IE oder 30 mg Enoxaparin i.v. und 1 mg/kgKG s.c)

Empfehlung für die antiischämische Medikation.

- β -Rezeptorenblocker bei fehlenden Kontraindikationen, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie und Tachykardie (**I-B**);
- intravenöse oder orale Nitrate zur Behandlung der Angina pectoris (**I-C**);
- Kalziumkanalblocker zur additiven Therapie bei Patienten, die bereits Nitrate und β -Rezeptorenblocker erhalten oder bei denen β -Rezeptorenblocker kontraindiziert sind (**IIa-B/C**);

! Cave

Nifedipin und andere Dihydropiridine sind außer in Kombination mit β -Rezeptorenblockern kontraindiziert (**III-B**).

2.5.2 Stationäre Therapiemaßnahmen

Die stationäre Behandlung des NSTEMI/IAP basiert prinzipiell auf 4 Komponenten:

- antiischämische Medikation,
- Antikoagulation,
- Thrombozytenaggregationshemmung und
- revaskularisierende Therapie.

- In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf und vom Risikoprofil des Patienten muss individuell zwischen einem rein konservativ medikamentösen Vorgehen oder der Durchführung einer zusätzlichen Koronarangiographie mit eventuell daraus resultierenden revaskularisierenden Maßnahmen entschieden werden.

Antiischämische Therapie

Die antiischämische Therapie hat zum Ziel, die Beschwerden des Patienten zu lindern. Eine deutliche Reduktion der Schmerzsymptomatik lässt sich etwa bei 80% der Patienten mit Angina pectoris erreichen. Zur Verfügung stehen Nitrate, β -Rezeptorenblocker und ggf. Kalziumantagonisten (► Abschn. 2.5.1).

Antikoagulation

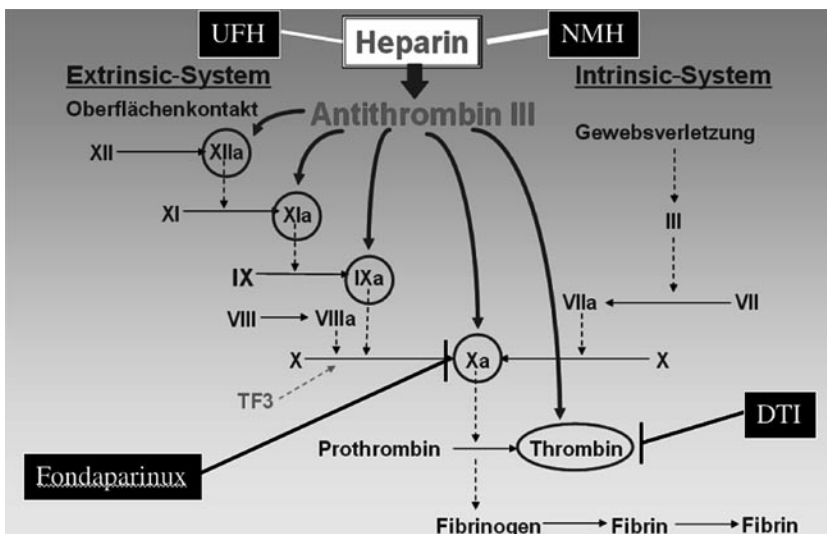
Bei NSTEMI/IAP werden Antikoagulanzen eingesetzt, um die Thrombinbildung sowie die Thrombinaktivität und damit assoziierte thrombotische Ereignisse zu reduzieren. Die Wirksamkeit der Antikoagulation ist in großen Studien nachgewiesen worden. Die Kombination einer antikoagulativen Therapie mit einer Thrombozytenaggregationshemmung ist effektiver als die alleinige Therapie mit einem der beiden Medikamente. Der Einsatz von Antikoagulanzen bedingt allerdings ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die zur Verfügung stehenden Antikoagulanzen greifen an unterschiedlichen Punkten in der Gerinnungskaskade ein (► Abb. 2.23). Folgende Antikoagulanzen werden beim NSTEMI eingesetzt:

- unfraktioniertes Heparin (UFH),
- niedermolekulares Heparin (NMH),
- Fondaparinux,
- direkte Thrombininhibitoren (DTI) und
- Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Unfraktioniertes Heparin. Unfraktioniertes Heparin ist ein Gemisch aus Polysaccharidmolekülen mit einem MG zwischen 2000 und 30.000. Aufgrund der starken Plasmaproteinbindung ist die Steuerung der antithrombotischen Therapie schwierig. Trotzdem wird die PTT-gesteuerte Heparintherapie allgemein als pragmatisches Behandlungskonzept empfohlen. Nach einem anfänglichen Bolus von maximal 5000 IE, gefolgt von einer Infusion von 1000 IE/h sollte nach 6 h die erste Kontrolle erfolgen (Zielwert a PTT 1,5- bis 2-fache Norm, 60–70 s; **I-C**).

Niedermolekulares Heparin. Während UFH Faktor Xa und Thrombin gleichermaßen hemmt, inhibieren NMH überwiegend Faktor Xa und sind damit pharmakologisch günstiger als UFH. Darüber hinaus besteht bei NMH ein geringeres Risiko für die HIT sowie eine geringere Thrombozytenaktivierung. Die Dosierungen für NMH erfolgen körperegewichtsbezogen, üblicherweise subkutan 2-mal täglich mit additiver i.v.-Gabe in Akutsituationen bzw. bei geplanter invasiver Diagnostik. Die Wirksamkeit verschiedener NMH in der Therapie des ACS wurde in mehreren großen Studien überprüft (SYNERGY; ► »Studienverzeichnis«). Bisher konnte nicht eindeutig gezeigt werden, dass NMH in einem Behandlungskonzept frühzeitiger Revaskularisation effektiver sind als UFH. Ihr Vorteil liegt v. a. in einer leichteren Anwendbarkeit mit zuverlässiger vorhersagbarer Wirkung nach subkutaner Gabe, die eine Dosisanpassung nach Gerinnungskontrolle wie bei UFH überflüssig macht.

■ **Abb. 2.23.** Spektrum und Substanzgruppen der antikoagulativen Therapie bei ACS. DTI direkte Thrombininhibitoren, NMH niedermolekulare Heparine, UFH unfraktioniertes Heparin



! Cave

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung der NMH notwendig, bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sind NMH kontraindiziert.

Faktor-Xa-Inhibitoren. Als selektiver Faktor-Xa-Inhibitor ist Fondaparinux, ein synthetisches Pentasaccharid für die Behandlung des ACS zugelassen. Es führt zu einer selektiven Inhibition von Faktor Xa und zu einer dosisabhängigen Inhibition der Thrombinbildung ohne direkte Hemmung des Thrombinmoleküls. Nach subkutaner Gabe hat es eine 100%ige Bioverfügbarkeit und eine Eliminationshalbwertszeit von 17 h; dies ermöglicht eine einmal tägliche Gabe.

! Cave

Wichtigste Kontraindikation ist eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min.

In der OASIS-5-Studie wurden 20078 Patienten mit NSTEMI randomisiert mit 2,5 mg Fondaparinux oder 1 mg/kgKG Enoxaparin 2-mal täglich subkutan über maximal 8 Tage behandelt. Der primäre kombinierte Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt und refraktäre Ischämie) am Tag 9 war mit 5,7 vs. 5,8% für Enoxaparin/Fondaparinux nahezu identisch, während schwere Blutungskomplikationen unter Fondaparinux mit 2,2 vs. 4,1% unter Enoxaparin um nahezu die Hälfte reduziert werden konnten. Schwere Blutungen waren darüber hinaus ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit nach 30 Tagen, die unter Fondaparinux signifikant niedriger war (2,9 vs. 3,5%, p=0,02) als unter Enoxaparin. Nachteilig im Vergleich zu Enoxaparin war die Beobachtung von Thrombusbildungen an Koronarkathetern unter Fondaparinuxgabe.

Direkte Thrombininhibitoren. Direkte Thrombininhibitoren binden direkt an Thrombin (Faktor Xa) und führen damit zu einer Inhibition der thrombininduzierten Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Im Gegensatz zu Heparin führen die DTI nicht zu einer Interaktion mit Plättchenfaktor 4. Zur Verfügung stehen Hirudin, Agatroban und Bivalirudin. Hirudin und seine Abkömmlinge werden renal eliminiert und führen zu einer Verlängerung von PTT und ACT. Beide Gerinnungstests korrelieren gut mit den Plasmakonzentrationen von Hirudin und Bivalirudin und können deshalb zur Therapiekontrolle eingesetzt werden. Die i.v.-Gabe

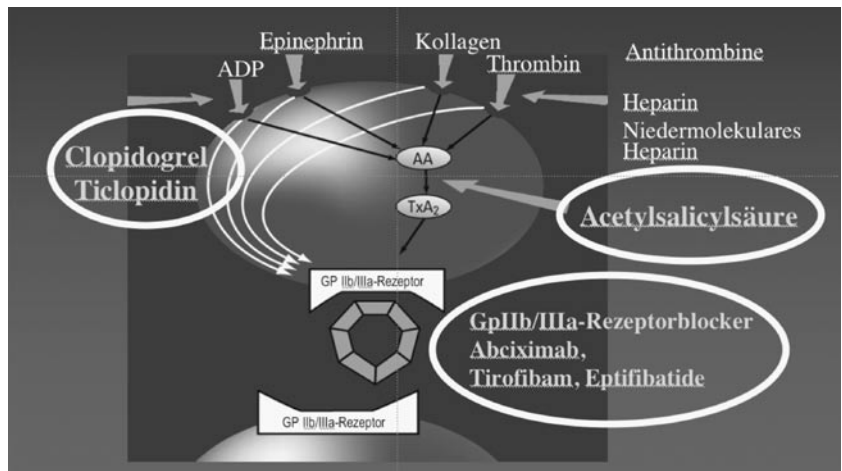
von DTI ist in mehreren großen Studien mit der Gabe von UFH und NMH verglichen worden. In der ACUTY-Studie konnte gezeigt werden, dass Bivalirudin mit zusätzlicher Gabe von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren einer Kombination aus Standardheparin und GP-IIb/IIIa-Inhibitoren in Bezug auf ischämische Endpunkte nicht unterlegen war, aber eine signifikant niedrige Rate an schweren Blutungskomplikationen aufwies (ACUTY-Studie). Aktuell wird Bivalirudin als alternative Therapie für dringliche und elektive interventionelle Therapiestrategien empfohlen. Weiterhin werden Hirudin, Bivalirudin und Agatroban zur antikoagulativen Therapie bei Patienten mit HIT eingesetzt.

Vitamin-K-Antagonisten. Der antikoagulative Effekt der VKA beruht auf einer Hemmung der hepatischen Metabolisierung von Vitamin K, die wiederum zu einer Bildung partiell carboxylierter und decarboxylierter Proteine mit reduzierter Gerinnungsaktivität führt. Da der therapeutische Effekt der VKA erst nach 3–5 Tagen eintritt, kommt diese Medikamentengruppe nicht für die Akutphase des NSTEMI in Betracht.

- Vitamin-K-Antagonisten werden nur dann eingesetzt, wenn die Indikation zur Antikoagulation aufgrund anderer Krankheitsentitäten, z. B. Vorhofflimmern oder Zustand nach Implantation einer Herzklappenprothese besteht.

Die optimale antithrombotische Therapie bei NSTEMI mit begleitendem Vorhofflimmern ist noch nicht klar definiert. Die additive Gabe von Aspirin und Clopidogrel/Prasugrel zu einer bereits bestehenden Antikoagulation mit VKA führt zu einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko, während die reduzierte Gabe oder der Verzicht auf Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko für thrombotische Ereignisse erhöht, insbesondere dann, wenn ein Stent implantiert wurde. Daten aus randomisierten Studien, die eine klare Definition der optimalen Behandlungsstrategie erlauben, liegen zurzeit nicht vor, sodass die Therapie auf individueller Basis mit einem Abwägen von Blutungsrisiken auf der einen und thrombembolischen Risiken auf der anderen Seite erfolgen muss (Baer u. Erdmann 2007). Eine Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel bzw. Prasugrel bei gleichzeitiger Antikoagulation sollte so kurz wie möglich gehalten werden und von einer engmaschigen Kontrolle der INR-Werte (Zielwert 2–2,5) begleitet sein.

■ **Abb. 2.24.** Angriffspunkte der Thrombozytenaggregationshemmer



Antikoagulation bei PCI. Die Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und eine begleitende antikoagulative Therapie mit UFH stellen die Standardtherapie der interventionellen Therapie dar. Alternativ ist der Einsatz von NMH im Rahmen der interventionellen Therapie untersucht worden. Die meisten Erfahrungen liegen mit Enoxaparin vor. Bis zu 8 h nach der letzten s.c.-Gabe von Enoxaparin muss bei geplanter PCI keine zusätzliche Gabe erfolgen. In einem Zeitraum zwischen 8 und 12 h sollte zusätzliche 0,3 mg/kgKG i.v. gegeben werden. Im direkten Vergleich mit Fondaparinux traten bei gleicher Wirksamkeit auf ischämische Endpunkte unter der Gabe von Enoxaparin signifikant mehr Blutungskomplikationen nach einem Beobachtungszeitraum von 9 Tagen auf, während ein signifikant vermehrtes Auftreten von Katheterthromben unter Fondaparinux beobachtet wurde.

Kurz gefasst: Antikoagulative Therapie.

- Eine antikoagulative Therapie wird für alle Patienten zusätzlich zur thrombozytenaggregationshemmenden Therapie empfohlen (**I-A**).
- Die Auswahl sollte unter Abwägung ischämischer Risiken und Blutungsrisiken erfolgen (**I-B**) und sich nach der initial geplanten Therapiestrategie richten, die entweder dringend invasiv, frühzeitig invasiv oder medikamentös konservativ sein kann (**I-B**).
- Bei einer dringlich invasiven Strategie sollte sofort mit einer Therapie mit Standardheparin (**I-C**), Enoxaparin (**IIa-B**) oder Bivalirudin (**I-B**) begonnen werden.
- Bei stabilen Patienten im Rahmen des NSTEMI und noch offener Entscheidung über ein frühinvasives oder konservativ medikamentöses Vorgehen soll Fondaparinux aufgrund des besten Wirksamkeits-/Sicherheitsprofils eingesetzt werden (**I-A**).
- Alternativ kann Enoxaparin mit einem ungünstigeren Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil dann eingesetzt werden, wenn das Blutungsrisiko als gering bewertet wird (**IIa-B**).
- Bei PCI sollte das initial eingesetzte Antikoagulans konsequent beibehalten werden, unabhängig davon, ob es sich um UFH (**I-C**), Enoxaparin (**IIa-B**) oder Bivalirudin (**I-B**) handelt.
- Nur bei einer Vorbehandlung mit Fondaparinux sollte zusätzlich UFH (50–100 IE/kgKG als Bolus) gegeben werden (**IIa-C**).
- Die Antikoagulation kann 24 h nach einer Intervention (**IIa-C**) beendet werden.

- Im Fall einer konservativen Therapiestrategie können die Fondaparinux- oder Enoxaparingaben bis zur Entlassung fortgesetzt werden (**I-B**).

Thrombozytenaggregationshemmung

Das kardiale Risiko kann bei der IAP durch die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS auf etwa die Hälfte gesenkt werden (Antiplatelet Trialists Collaboration 2002). Zwischenzeitlich konnte die antithrombozytäre Therapie bei ACS um weitere wirksame Thrombozytenaggregationshemmer erweitert werden (■ Abb. 2.24).

Acetylsalicylsäure. Die Gabe von ASS ist eine hochwirksame und kosteneffektive Standardtherapie. Die in Deutschland verbreitete Dosierung von 100 mg/täglich ist als ausreichend anzusehen (**I-A/C**). Bei Patienten, die bisher kein Aspirin eingenommen haben, ist eine Sättigungsdosis von 250–500 mg, am besten i.v. (Wirkungseintritt nach ca. 3 min) zu empfehlen.

Thienopyridine. Die Vertreter der Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel) sind ADP-Rezeptorantagonisten. Ticlopidin ist im Rahmen des NSTEMI in einer Studie untersucht worden, in der eine signifikante, 46%ige Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt nach 6 Monaten im Vergleich zu einer Monotherapie mit ASS gezeigt werden konnte. Aufgrund potenziell schwerwiegender Nebenwirkungen wird die Therapie mit Ticlopidin heute nur noch bei Clopidogrel- bzw. Prasugrelunverträglichkeit oder -unwirksamkeit empfohlen. Etabliert ist die Kombination von ASS und Clopidogrel/Prasugrel bei koronarer Stent-Implantation zur Verhinderung einer Stent-Thrombose. Bei Patienten mit NSTEMI erwies sich in der CURE-Studie die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel einer alleinigen Therapie mit ASS als signifikant überlegen. Der primäre Endpunkt, definiert als Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall im Verlauf von 9 Monaten konnte um 2,2% im Vergleich zur Monotherapie mit ASS gesenkt werden (9,3 vs. 11,5%, $p < 0,01$). Die protektive Wirkung der antithrombozytären Kombinationstherapie war bereits am Ende der Hospitalphase statistisch nachweisbar (CURE-Studie). Eine Behandlung mit Clopidogrel ist deshalb über mindestens 9 Monate zu empfehlen (**I-B**). Dies gilt nicht für Patienten, bei denen angiographisch eine KHK ausgeschlossen wurde (**I-C**).

Zu beachten ist, dass das absolute Risiko schwerer Blutungen durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel in der gesamten Population um 1% steigt (2,7 vs. 3,7%, $p=0,01$). Bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, lag das absolute Risiko schwerer Blutungen in der Verumgruppe bei 3,3%.

! Cave

Clopidogrel sollte mindestens 5 Tage präoperativ pausiert werden, sofern dies klinisch zu vertreten ist (I-C).

Einige Studien empfehlen höhere Initialdosen von Clopidogrel (600 mg), um eine schnellere Thrombozytenaggregationshemmung zu erreichen. Endpunktstudien liegen bei Patienten mit NSTEMI dazu noch nicht vor. Ungeachtet dessen zeigen Erfahrungen aus anderen klinischen Situationen, dass eine schnellere Plättcheninhibition zu einer effektiveren Reduktion klinischer Endpunkte beitragen kann.

Prasugrel. Ein neuer Wirkstoff aus der Gruppe der Thienopyridine ist das Prasugrel. Prasugrel zählt wie Ticlopidin und Clopidogrel zur Gruppe der Thienopyridine und hemmt selektiv und irreversibel die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an seinen P2Y₁₂-Rezeptor auf der Thrombozytenoberfläche. Dadurch unterbleibt die ADP-induzierte Vernetzung der Thrombozyten über den GP-II-b/IIIa-Rezeptorkomplex, sodass die Thrombozytenaggregation gehemmt wird.

Prasugrel ist so wie Clopidogrel ein Prodrug. Für die Aufsättigung werden 60 mg einmalig verabreicht, während die übliche Dosis Prasugrel 10 mg am Tag entsprechen. Die Ausgangssubstanz wird im Darm unter Einwirkung von Esterasen zu einem Thienolacton hydrolysiert und anschließend in der Leber über Cytochrom-P450-Enzyme in die aktiven Metaboliten umgewandelt. Prasugrel vermindert im Vergleich zu Clopidogrel die Gesamtzahl kardiovaskulärer Todesfälle, Herzinfarkte oder Schlaganfälle, was auf eine 50-fach höhere Konzentration des aktiven Metaboliten von Prasugrel zurückzuführen ist. Als Nachteil gegenüber Clopidogrel ist jedoch eine höhere Blutungsneigung anzumerken. Patienten mit Schlaganfall/TIA in der Anamnese, Körpergewicht <60kg und Alter >75 Jahre sollten nicht mit Prasugrel behandelt werden. Subgruppen-Analysen der TRITON-TIMI-38 Studie zeigen aber, dass besonders Hochrisikogruppen wie Diabetiker und Patienten mit ST-Hebungsinfarkt von der Therapie mit Prasugrel profitieren können.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten. Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten blockieren die Bindung von Fibrinogen an Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren und damit die Ausbildung von Fibrinogenbrücken zu Thrombozyten. Bei entsprechender Dosierung lässt sich die Thrombozytenaggregation über 90% inhibieren. Für die Thrombozytenaggregationshemmung bei ACS sind Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban zugelassen. Bei Patienten, die einer konservativen Therapiestrategie folgten, konnte im Rahmen einer Metanalyse eine 9%ige signifikante Risikoreduktion für Tod und Myokardinfarkt nach 30 Tagen unter Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern nachgewiesen werden (Boersma et al. 2002). Dieser günstige Effekt ging mit einer erhöhten Rate schwerer Blutungen einher. In einer weiteren Metaanalyse wurden klinische Endpunkte bei Patienten erfasst, die primär medikamentös konservativ behandelt wurden und im weiteren Verlauf aber einer zusätzlichen invasiven Diagnostik

und PCI unterzogen wurden. In diesem Patientenkollektiv konnte die 9%ige Risikoreduktion bestätigt werden, aber der Vorteil war in der Untergruppe derjenigen Patienten, die nur medikamentös konservativ behandelt wurden, nicht mehr signifikant. Dagegen zeigte eine weitere Metaanalyse bei Patienten mit Diabetes mellitus eine hochsignifikante Sterblichkeitsreduktion nach 30 Tagen, insbesondere bei Diabetikern, die einer interventionellen Therapie unterzogen wurden (Bassand et al. 2007).

Kurz gefasst: Thrombozytenaggregationshemmung.

- Acetylsalicylsäure wird für alle Patienten mit NSTEMI/IAP in Form einer oralen Gabe von 160–325 mg und einer Erhaltungstherapie mit 75–100 mg empfohlen, solange keine Kontraindikationen vorliegen (I-A).
- Für alle Patienten wird eine initiale Aufsättigungsdosis mit 300 mg Clopidogrel empfohlen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 75 mg (I-A).
- Die Clopidogrelgabe sollte für 12 Monate weitergeführt werden, wenn kein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko besteht (I-A).
- Bei allen Patienten, bei denen eine Kontraindikation für Aspirin vorliegt, sollte alternativ Clopidogrel gegeben werden (I-B).
- Um eine schnellere Thrombozyteninhibition zu erreichen, kann bei Patienten, bei denen eine PCI geplant ist, eine Aufsättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel gegeben werden (IIa-B). Für Prasugrel liegen noch keine Leitlinienbewertungen vor.
- Bei Patienten mit intermediärem bis hohem Risiko wird die additive Gabe von Eptifibatid oder Tirofiban empfohlen (IIa-B).
- Auswahl und Dosierung der Kombinationstherapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sollten auf einer kritischen Nutzen-Risiko-Abwägung (Verhinderung thrombotischer Komplikationen vs. Blutungskomplikationen, I-B) basieren.
- Bei Hochrisikopatienten ohne Vorbehandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern sollte vor der PCI Abciximab gegeben werden (I-A).
- Die i.v.-Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern muss mit Antikoagulanziengabe (UFH, NMH) kombiniert werden (I-A).
- Bivaliridin kann als Alternative zu Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern plus UFH/NMH eingesetzt werden (IIa-B).

Revaskularisierende Therapie

Durch Fortschritte der Kathetertechnik und der adjuvanten antithrombotischen Therapie hat sich die interventionelle Therapie des ACS in den letzten Jahren wesentlich ausgeweitet. Prinzipiell bestehen aber in der Therapie des NSTEMI/IAP 2 konkurrierende Behandlungsstrategien. Die **früh invasive Strategie** strebt in Anbetracht des hohen Risikos einer ausgedehnten Myokardischämie unmittelbar nach Aufnahme in die Klinik bei allen Patienten eine angiographische Diagnostik und, soweit indiziert, eine Revaskularisation an. Im Gegensatz dazu versucht die **konservative Strategie** primär eine medikamentöse Stabilisierung und beschränkt die angiographische Diagnostik auf Patienten mit spontaner oder durch Belastung induzierbarer Ischämie trotz maximaler konservativer Therapie.

Die konservative Behandlungsstrategie geht dabei davon aus, dass die Beeinträchtigung der Koronardurchblutung durch Bil-

dung temporärer intrakoronarer Thromben auf dem Boden von Plaquerupturen oder Plaquerosionen hervorgerufen wird, während die zugrunde liegende Gefäßstenosierung nicht in jedem Fall höhergradig ist.

Inzwischen liegen mehrere klinische Studien vor, die bei ACS die konservative mit der invasiven Strategie verglichen haben. In diesen Studien wurde ein großer Teil der Patienten, die primär konservativ behandelt wurden, später doch noch einer revascularisierenden Therapie (»cross over«) unterzogen, sodass der tatsächliche klinische Nutzen der Revaskularisierung sogar eher unterschätzt wurde. Eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration (Hoenig 2006) zeigt zwar einen Trend zu einer erhöhten Sterblichkeit in der Frühphase nach PCI [ein Monat, relatives Risiko (RR) 1,59; 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) 0,96–2,54], der jedoch mit einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit (RR 0,75, 95%-CI 0,62–0,92) und der Reinfarktrate (RR 0,75, 95%-CI 0,62–0,91) in einem Beobachtungszeitraum von 2–5 Jahren verbunden war.

Zeitpunkt der invasiven Diagnostik. Mit Ausnahme der Indikationen für die Notfallangiographie und die Revaskularisation bleibt die Wahl des optimalen Zeitpunkts zwischen Krankenhausaufnahme, Beginn der medikamentösen Therapie und Einleitung einer invasiven Diagnostik kontrovers. In der ISAR-COOL-Studie mit Einschluss von Hochrisikopatienten, die entweder eine ST-Strecken-Senkung (65%) oder einen erhöhten Tn-Wert (67%) aufwiesen, führte eine Verzögerung der invasiven Diagnostik (2–3 Tage) nicht zu einer Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Im Gegenteil, Patienten, die zu einer sofortigen interventionellen Therapie randomisiert wurden (im Mittel 2,4 h nach Krankenhausaufnahme), hatten eine geringere Inzidenz für Tod und Myokardinfarkt nach 30 Tagen, verglichen mit Patienten, bei denen die interventionelle Therapie verzögert wurde (im Mittel 86 h nach Aufnahme und eingeleiteter medikamentöser Therapie). Im Gegensatz dazu traten in der ICTUS-Studie bei Patienten, die einer frühen routinemäßigen invasiven Diagnostik unterzogen wurden, signifikant mehr Herzinfarkte auf als bei Patienten mit einer primär konservativen Therapiestrategie (15 vs. 10%, $p=0,05$).

- Aufgrund der aktuellen Datenlage kann ein routinemäßiges frühinvasives Vorgehen, vorausgesetzt die Patienten sind medikamentös stabilisierbar, nicht generell empfohlen werden (Bassand et al. 2007).

Interventionelle Therapiestrategien. Der klinische Verlauf bei Patienten mit NSTEMI und IAP nach interventioneller Therapie konnte durch Stent-Implantation mit additiver antithrombotischer und thrombozytenaggregationshemmender Therapie signifikant verbessert werden. Dabei muss immer das Blutungsrisiko gegenüber dem Schweregrad der ischämischen Komplikationen und dem Risikoprofil des Patienten abgewogen werden. Die Stent-Implantation reduziert die Gefahr des akuten Gefäßverschlusses und der Restenose. Ungeklärt ist, ob DES bei Patienten mit ACS zu einer weiteren Verbesserung der Prognose führen, denn Sicherheit und Effizienz von DES sind in dieser spezifischen Patientenpopulation noch nicht prospektiv untersucht. Registerdaten zeigen aber, dass zugelassene DES auch bei Patienten mit ACS zu einer Reduktion der Restenoserate beitragen. Obwohl die Häufigkeit von akuten und subakuten Stent-Thrombosen bei Patienten mit NSTEMI höher ist als bei Patienten mit stabiler KHK, die einer interventionellen Therapie unterzogen wurden,

führt die Verwendung von DES nicht zu einem höheren Risiko von Stent-Thrombosen im Rahmen des ACS. Im Hinblick auf die potenziell letalen Konsequenzen einer akuten oder subakuten Stent-Thrombose ist es unabhängig davon ratsam, bei Patienten, die möglicherweise chirurgischen Eingriffen unterzogen werden müssen, auf Standardstents (BMS) zurückzugreifen. Ein zurückhaltender Einsatz von DES empfiehlt sich auch bei Patienten, die eine langfristige Therapie mit VKA benötigen.

Operative Revaskularisation. Etwa 10% der Patienten mit NSTEMI/IAP benötigen eine operative Revaskularisation. Bei diesen Patienten ist das Blutungsrisiko besonders zu beachten, da sie üblicherweise aggressiv mit Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt wurden. Nach Möglichkeit sollte eine Operation erst 5 Tage nach Absetzen der Thrombozytenaggregationshemmer erfolgen.

Kurz gefasst: Revaskularisation.

- Eine dringliche Koronarangiographie wird bei Patienten mit refraktärer oder rekurrerender Angina-pectoris-Symptomatik, verbunden mit dynamischen ST-Strecken-Veränderungen, Herzinsuffizienzsymptomen, schweren Herzrhythmusstörungen oder hämodynamischer Instabilität empfohlen (I-C).
- Eine frühinvasive Diagnostik (<72 h) wird bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil empfohlen (I-A).
- Eine routinemäßig invasive Diagnostik bei Patienten, bei denen kein intermediäres oder hochgradiges Risikoprofil vorliegt, wird **nicht** empfohlen (III-C). Eine invasive Diagnostik bei diesem Patientenkollektiv sollte nur bei induzierbarer Myokardischämie erfolgen (I-C).
- Eine interventionelle Therapie nichtsignifikanter Koronarstenosen wird nicht empfohlen (III-C).
- Nach kritischer Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation im Zusammenhang mit bekannten Komorbiditäten und potenzieller Notwendigkeit operativer Eingriffe, die ein zumindest temporäres Absetzen der dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie notwendig machen, sollte individuell über den zu implantierenden Stenttyp (BMS oder DES) entschieden werden (I-C).

Blutungskomplikationen

Die häufigsten nichtischämischen Komplikationen bei Patienten mit NSTEMI/IAP sind Blutungen unterschiedlichen Schweregrads. Es liegen verschiedene Definitionen für den Schweregrad von Blutungskomplikationen vor, die sowohl klinische Aspekte (Lokalisation und hämodynamische Bedeutsamkeit) und/oder die Notwendigkeit für Bluttransfusionen sowie das Ausmaß des Hämoglobinabfalls zur Einschätzung des Schweregrades heranziehen. Eine Einteilung der Blutungskomplikationen ist in ■ Tab. 2.16 angegeben.

Die Tabelle verdeutlicht, dass Häufigkeit und Schweregrad von Blutungen je nach Definition in den vorliegenden Studien schwer zu vergleichen sind. Unter Beachtung dieser Limitation muss mit einem Auftreten schwerer Blutungen bei 2–8% der NSTEMI/IAP-Patienten gerechnet werden, in Abhängigkeit von der eingesetzten Antikoagulation und antithrombozytären Therapie, der Durchführung invasiver Prozeduren und vorbestehender Komorbiditäten. Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko sind Alter, weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz, vorbekannte Blutungsneigung, Diuretikatherapie sowie die Gabe

■ **Tab. 2.16.** Definition der Blutungskomplikation nach »Thrombolysis In Myocardial Infarction« (TIMI) und »Global Use of Strategies To improve Outcomes« (GUSTO)

Einteilung	Symptome
<i>TIMI-Blutungsklassifikation</i>	
Schwere Blutung	Intrakranielle Blutung, Hb-Abfall >5 g/dl (3,1 mmol/l)
Moderate Blutung	Klinisch eindeutige Blutung mit einem Hb-Abfall von 3–5 g/dl (1,86–3,1 mmol/l)
Geringe Blutung	Klinisch eindeutige Blutung mit einem Hb-Abfall <3 g/dl (1,86 mmol/l)
<i>GUSTO-Blutungsklassifikation</i>	
Schwere oder lebensbedrohliche Blutung	Intrakranielle Blutung oder Blutung, die zu hämodynamischer Instabilität führt
Moderate Blutung	Blutung, die eine Bluttransfusion notwendig macht, aber nicht zu einer hämodynamischen Instabilität führt
Milde Blutung	Blutung, die weder die Kriterien für schwere noch für moderate Blutungen erfüllt
<i>Hb Hämoglobin.</i>	

von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorenblockern und Thrombolytika. Blutungskomplikationen haben einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose. Schwere Blutungen erhöhen das Sterblichkeitsrisiko um den Faktor 4 und das Risiko eines erneuten Myokardinfarkts um den Faktor 5.

Management von Blutungskomplikationen. Die Prävention von Blutungskomplikationen hat denselben therapeutischen Stellenwert wie die Prävention von erneuten ischämischen Ereignissen. In der OASIS-5-Studie konnte gezeigt werden, dass die reduzierte Sterblichkeit der mit Fondaparinux behandelten Patienten nahezu ausschließlich auf der im Vergleich zum Enoxaparin signifikant niedrigeren Rate an Blutungskomplikationen beruht (► »Studienverzeichnis«). Das Blutungsrisiko steigt mit der Dosis antithrombotischer Medikamente, der Dauer der Behandlung, der Kombination verschiedener antithrombotischer Medikamente sowie dem Wechsel zwischen unterschiedlichen antikoagulativen Therapiemaßnahmen. Das Blutungsrisiko steigt ebenfalls mit zunehmendem Lebensalter, reduzierter Nierenfunktion, geringem Körpergewicht, weiblichem Geschlecht, erniedrigtem Hä-

moglobinwert und der Durchführung invasiver Therapiestrategien (I-B). Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko sollten Medikamente, Medikamentenkombinationen und Gefäßzugänge gewählt werden, die mit einem besonders geringen Blutungsrisiko verbunden sind (I-B). Geringe Blutungen sollten vorzugsweise behandelt werden, ohne die aktive Therapie zu unterbrechen (I-C). Schwere Blutungen erfordern eine Unterbrechung oder Neutralisierung der aktiven antithrombozytären oder antikoagulativen Therapie, bis die Blutung adäquat gestillt werden kann (I-C). Bluttransfusionen können die Prognose der betroffenen Patienten weiter verschlechtern und sollten bei hämodynamisch stabilen Patienten zurückhaltend eingesetzt werden, bis zu einem Hämatokrit <25% und einem Hämoglobinwert <8 g/dl (<5 mmol/l; I-C).

Managementstrategien

Das Spektrum der Patienten mit NSTEMI/IAP ist sehr heterogen. Die ESC-Leitlinien schlagen deshalb eine stufenweise Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie dieses heterogenen Patientenkollektivs vor (Bassand et al. 2007; Übersicht 2.14; ■ Abb. 2.25).

■ Übersicht 2.14. Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie nach ESC-Leitlinien

1. Stufe: Initiale Bewertung

- Beurteilung der Brustschmerzsymptomatik und symptomorientierte körperliche Untersuchung
- Risikostratifizierung in Bezug auf das Vorliegen einer KHK (z. B. Alter, Risikofaktoren, vorbekannte Myokardinfarkte, Bypassoperation, bereits durchgeführte PCI)
- EKG-Beurteilung. ST-Dynamik oder andere EKG-Abnormalitäten
- Basierend auf dieser ersten Beurteilung kann der Patient einer der 3 folgenden Arbeitsdiagnosen zugeordnet werden
 - STEMI mit der Notwendigkeit einer sofortigen Reperfusionstherapie

- NSTEMI/IAP
- ACS eher unwahrscheinlich

2. Stufe: Validierung der Diagnose und Risikostratifizierung

Nachdem der Patient der Arbeitsdiagnose NSTEMI/IAP zugeordnet wurde, sollte eine intravenöse und orale medikamentöse Therapie beginnen. Die Primärbehandlung sollte aus der Gabe von Nitraten, β -Rezeptorenblockern, ASS, Clopidogrel und Antikoagulanzen bestehen. Das weitere therapeutische Management basiert auf zusätzlichen Informationen/Untersuchungsergebnissen

1. Laborkontrollen, insbesondere Troponine
2. Wiederholte EKG-Analysen, insbesondere Beobachtungen des ST-Strecken-Verlaufs
3. Bildgebende Diagnostik mit Echokardiographie, MRT, CT oder Myokardszintigraphie zur Beurteilung wichtiger Differenzialdiagnosen (z. B. Aortendissektion, Lungenembolie)
4. Reaktion des Patienten auf die antianginöse Therapie
5. Risikokalkulation (Scoresysteme)
6. Erfassung des Blutungsrisikos

Die zuverlässige Risikostratifizierung ist eine wichtige Komponente für weitere therapeutische Entscheidungen und muss sowohl das ischämische Risiko als auch das Blutungsrisiko des Patienten beinhalten. Da Risikofaktoren für Blutungen und ischämische Ereignisse sich in vielen Bereichen überlappen, was mit der Koinzidenz eines hohen ischämischen Risikos und eines erhöhten Blutungsrisikos gleichbedeutend ist, wird die Auswahl der medikamentösen Therapiestrategie und die Auswahl der adäquaten Dosierung besonders bedeutsam

3. Stufe: Invasive Therapiestrategie

Die invasive Diagnostik sollte durchgeführt werden, um frühe Komplikationen zu vermeiden oder langfristig die Prognose des Patienten zu verbessern. Folglich müssen die Notwendigkeit für die Durchführung und der optimale Zeitpunkt für die invasive Diagnostik vom akuten Risiko des Patienten mit NSTEMI/IAP abhängig gemacht werden. Dabei sind 3 Kategorien nach zeitlicher Dringlichkeit zu unterscheiden

- Konservativ
- Frühinvasiv
- Dringend invasiv

Konservative Therapiestrategie. Darunter fallen Patienten, die ein geringes kardiovaskuläres Risiko haben und nicht für eine frühinvasive Diagnostik in Betracht kommen

1. Kein erneutes Auftreten von Angina pectoris
2. Keine Zeichen einer Herzinsuffizienz
3. Keine Veränderung im Aufnahme-EKG und im Verlaufs-EKG
4. Keine Erhöhung des Troponinwerts

Die weitere Therapiestrategie bei diesen Patienten entspricht der bei stabiler KHK (► Abschn. 2.3). Vor Entlassung aus dem Krankenhaus sollte eine belastungsinduzierbare Myokardischämie ausgeschlossen werden. Nur bei Nachweis einer relevanten induzierbaren Myokardischämie sollte eine invasive Diagnostik durchgeführt werden.

Dringliche invasive Strategie. Eine dringliche invasive Strategie sollte Patienten vorbehalten bleiben, die ein hohes Risiko für einen akuten Gefäßverschluss haben. Diese Patienten sind charakterisiert durch

- Therapierefraktäre Angina
- Rezidivierende Angina trotz maximaler antianginöser Therapie verbunden mit ST-Strecken-Senkung >2 mm oder tief negativen T-Wellen
- Zeichen der Herzinsuffizienz oder der hämodynamischen Instabilität (kardiogener Schock)
- Lebensbedrohliche Arrhythmien (z. B. Kammerflimmern oder VT)

Additiv zur Standardmedikation sollten diese Patienten zusätzlich mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorenblockern behandelt werden.

Frühinvasive Therapiestrategie. Die meisten Patienten können mithilfe der medikamentösen Therapie primär stabilisiert werden, haben aber ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und benötigen deshalb eine frühzeitige Koronarangiographie. Der Zeitpunkt für die Koronarangiographie hängt von den örtlichen Gegebenheiten ab, sollte aber innerhalb eines 72-h-Intervalls liegen bei Patienten, die folgende Merkmale aufweisen:

- Erhöhtes Troponin
- Dynamische ST- oder T-Wellen-Veränderungen, >0,5 mm
- Diabetes mellitus
- Eingeschränkte Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²)
- Reduzierte LVEF (<40%)
- Frühe Postinfarktangina
- Interventionelle Therapie innerhalb der letzten 6 Monate
- Frühere Bypassoperation
- Intermediäres oder hohes kardiovaskuläres Risiko nach Risikoscore

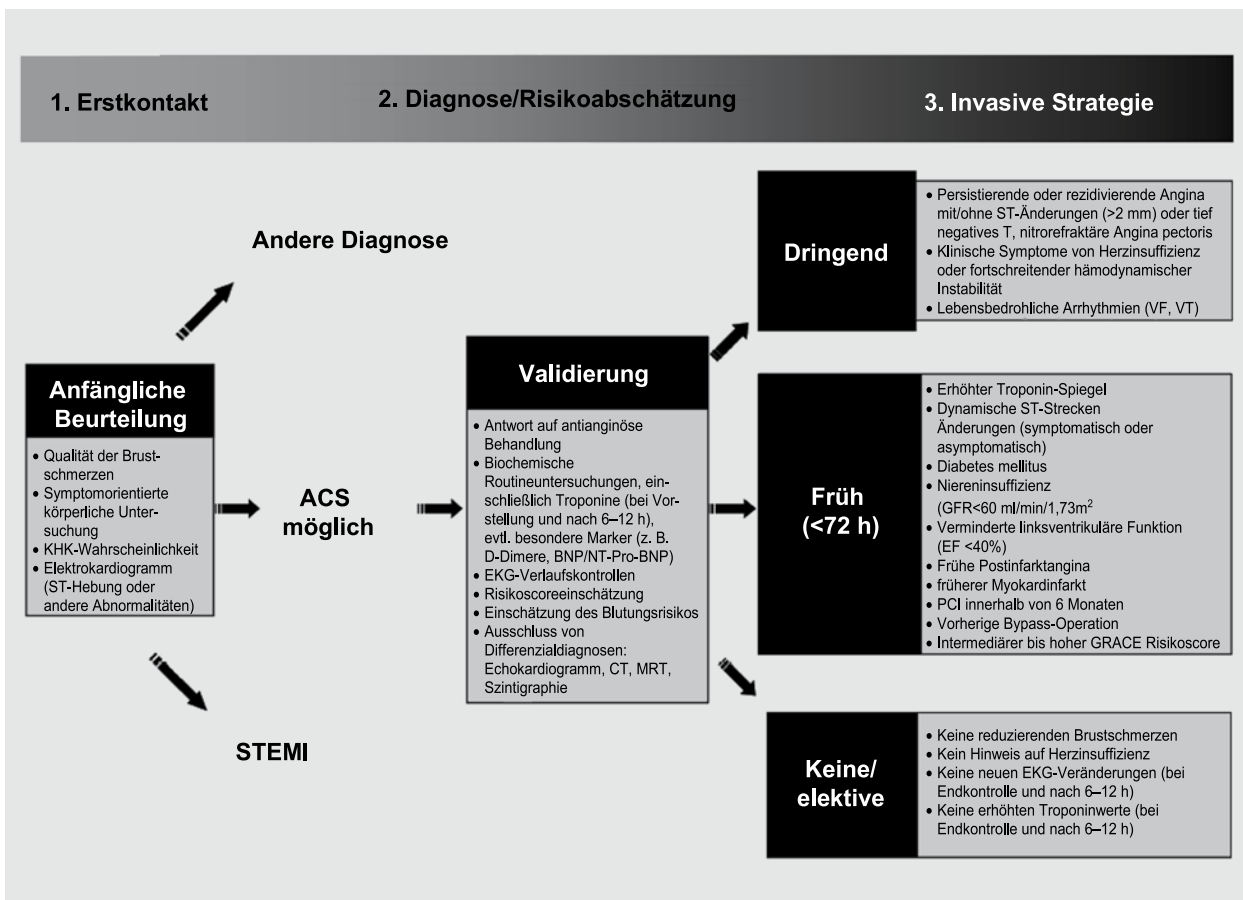
Die Festlegung des Zeitpunkts für die invasive Diagnostik muss bei diesen Patienten kontinuierlich geprüft und in Abhängigkeit von der Veränderung der klinischen Beschwerdesymptomatik oder Laborparametern reevaluiert werden

4. Stufe: Konsequenzen nach invasiver Diagnostik

Sind angiographisch keine kritischen Koronarstenosen nachweisbar, erfolgt eine medikamentös konservative Therapie unter Beachtung sekundärpräventiver Gesichtspunkte. Die Arbeitsdiagnose NSTEMI/IAP muss bei diesen Patienten erneut geprüft werden. Die Empfehlungen für die Auswahl revaskularisierender Maßnahmen bei Patienten mit NSTEMI/IAP sind ähnlich denen für die elektive Revaskularisation. Bei Patienten mit Eingefäßerkrankungen ist eine Stent-Versorgung der kritischen Läsion die Therapie der ersten Wahl. Bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen muss zwischen einer interventionellen Therapiestrategie oder Hauptstammstenose einer Bypassoperation abgewogen werden. Die Antikoagulationstherapie sollte im Rahmen der interventionellen Therapiestrategie nicht gewechselt werden.

5. Stufe: Entlassung und weiterführende Therapie

Obwohl bei Patienten mit NSTEMI/IAP die meisten kardiovaskulären Ereignisse in der Frühphase auftreten, bleibt das Risiko für Myokardinfarkt und das Sterblichkeitsrisiko über mehrere Monate erhöht. Patienten, die einer frühen interventionellen Therapie unterzogen wurden, haben ein geringes Risiko für die Entwicklung lebensbedrohlicher Arrhythmien (ca. 2,5%), von denen 80% während der ersten 12 h nach Symptombeginn auftreten. Aus diesem Grund ist ein Monitoring dieser Patienten über einen Zeitraum von 24–48 h hinaus nicht erforderlich. Die Entlassung hängt von klinischen und angiographischen Parametern ab. Patienten mit NSTEMI/IAP sollten mindestens 24 h nach erfolgreicher Gefäßversorgung (Stenting) im Krankenhaus verbleiben. Darüber hinaus ist eine intensive Risikofaktormodifikation bei allen Patienten mit der Diagnose NSTEMI/IAP notwendig



■ **Abb. 2.25.** Managementstrategien bei NSTEMI/IAP nach den aktuellen Leitlinien der ESC (Bassand et al. 2007). Differenzierungskriterien für

die Notfallversorgung, frühinvasive Versorgung und den konservativen Therapieansatz bei Patienten mit »acute coronary syndrome« (ACS)

2.6 ST-Hebungs-Infarkt

Die Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit persistierender ST-Hebung (STEMI) hat in den letzten Jahren erhebliche konzeptionelle Veränderungen erfahren, die dazu geführt haben, dass die Krankenhaussterblichkeit deutlich reduziert werden konnte. Zwei Drittel der Gesamtsterblichkeit bei STEMI entfallen aber auf die Prähospitalphase, und davon fällt über die Hälfte in die erste Stunde nach Symptombeginn.

- Das größte Potenzial zur weiteren Sterblichkeitssenkung bei STEMI liegt in der Prähospitalphase.

Darüber hinaus besteht eine enge zeitliche Abhängigkeit zwischen der Effizienz der Reperfusionstherapie und der Dauer des Zeitintervalls zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Einleitung einer definitiven Behandlung (■ Abb. 2.26). Von größter Bedeutung für die Verkürzung dieses Intervalls ist die Patientenentscheidungszeit bis zur Anforderung des Rettungsdienstes. Die Öffentlichkeitsarbeit im Sinne einer gezielten Information von Patienten und Angehörigen zum folgerichtigen Verhalten (Basisreanimation) in kardialen Notsituationen, insbesondere beim Auftreten von Angina pectoris, ist deshalb von entscheidender Bedeutung.

2.6.1 Klinische Symptome und Diagnostik

Klinischer Befund

In der klinischen Symptomatik besteht zwischen NSTEMI/IAP und STEMI ein fließender Übergang. Leitsymptom für das ACS ist der retrosternal betonte Brustschmerz mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arme und Oberbauch. Häufig ist diese Beschwerdesymptomatik mit vegetativen Symptomen wie Luftnot, Schweißausbruch, Übelkeit und einem diffusen Gefühl der Lebensbedrohung verbunden. Bei älteren Patienten, bei Frauen und bei Diabetikern kann die Symptomatik auch maskiert sein bzw. atypisch verlaufen.

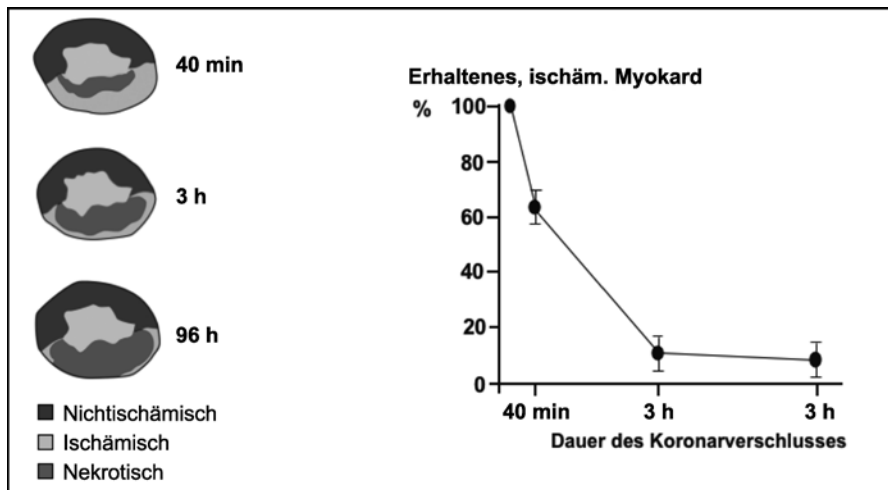
- Charakteristisch für den Verlauf des STEMI ist eine länger anhaltende (>20 min) nitrorefraktäre Angina-pectoris-Symptomatik.

Zu den Differenzialdiagnosen des Thoraxschmerzes ■ Tab. 2.13.

Elektrokardiographie

Das EKG mit den 12 Standardableitungen ist definitionsgemäß das Schlüsselinstrument zur Abgrenzung des STEMI vom NSTEMI/IAP (■ Abb. 2.18, ► Abschn. 2.4.2). Die Arbeitsdiagnose »STEMI« und damit die Indikationsstellung zur Reperfusionstherapie basiert auf folgenden EKG-Kriterien:

- ST-Strecken-Hebung >0,1 mV in mindestens 2 zusammenhängenden Extremitätenableitungen,



■ **Abb. 2.26.** Abhängigkeit zwischen Dauer der Ischämiephase und Wirksamkeit der Reperfusion. (Jennings et al. 1983)

- ST-Strecken-Hebungen $>0,2$ mV in mindestens 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder
- Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik.
- Ein 12-Kanalableitungs-EKG ist vom Notarzt prästationär bzw. spätestens 10 min nach Ankunft im Krankenhaus zu schreiben und von einem geschulten Arzt zu beurteilen (I-A/C).

Der EKG-Verlauf bleibt nach erfolgter Reperfusionstherapie durch PCI oder Fibrinolyse ein Schlüsselinstrument zur Beurteilung der Prognose.

Biochemische Marker

Bei Patienten mit STEMI und typischen klinischen Symptomen darf aufgrund der zeitlichen Dringlichkeit der Reperusionsmaßnahmen und des fehlenden Nachweises spezifischer biochemischer Marker (Troponine, CK-MB) innerhalb der ersten 2–4 h nach Infarktbeginn deren Anstieg nicht abgewartet werden. Im Verlauf des Infarktes kann die Messung der CK-MB hilfreich sein, ein Rezidiv oder einen Zweitinfarkt zu erkennen. Die Infarktgröße lässt sich grob aus der maximalen CK, CK-MB und dem Troponinwert abschätzen (I-A).

Bildgebende Verfahren

Prinzipiell sind weitere Verfahren zur Diagnosestellung bei STEMI in der Akutphase nicht erforderlich. Bei Diskrepanz zwischen EKG-Befund und klinischer Symptomatik kann die Echokardiographie zur Entscheidungsfindung hinzugezogen werden. Szintigraphische Verfahren sind in der Routinediagnostik nicht angebracht, da dann besser eine invasive Diagnostik erfolgen sollte, an die gleich ein therapeutischer Eingriff angeschlossen werden kann (I-C). In der subakuten und chronischen Phase kann mithilfe nicht invasiver bildgebender Verfahren, insbesondere der MRT, irreversibel geschädigtes Narbengewebe von noch vitalem, aber ischämischen Myokard differenziert werden.

Kurz gefasst

- Die Diagnose eines STEMI ist möglichst schon prästationär durch ein 12-Kanalableitungs-EKG zu stellen (I-A).
- Ein STEMI liegt vor bei ST-Strecken-Hebung $>0,1$ mV in mindesten 2 zusammenhängenden Extremitätenableitungen

- oder ST-Strecken-Hebungen $>0,2$ mV in mehr als 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik.
- Die Messung von Biomarkern darf die Therapieentscheidung nicht verzögern (I-C).

2.6.2 Therapie des ST-Hebungs-Infarkts

Prästationäre Therapiemaßnahmen

Die prästationären Therapiemaßnahmen bei STEMI entsprechen denen bei NSTEMI/IAP (■ Tab. 2.2 und 2.3). Bei Patienten, die vor dem Infarkt regelmäßig NSAID (sowohl nichtselektive als auch COX-2-Hemmer) eingenommen haben, sollte diese Medikation sofort abgesetzt werden, da ein erhöhtes Risiko bezüglich Sterblichkeit, Reinfarkt, Hypertonie, Herzinsuffizienz und Myokardruptur besteht (I-C).

- Grundsätzlich sollten NSAID im Rahmen eines Infarktgeschehens nicht eingesetzt werden (I-C; Antmann et al. 2008).

β-Rezeptorenblocker. Eine orale β-Rezeptorenblocker-Therapie sollte bei Patienten mit Herzinfarkt innerhalb von 24 h begonnen werden, wenn keine Zeichen einer Herzinsuffizienz bzw. die Gefahr eines kardiogenen Schocks besteht. Weiterhin sollten Kontraindikationen, insbesondere AV-Blockierungen und Asthma beachtet werden (I-B). Patienten mit mittelgradiger und hochgradiger linksventrikulärer Pumpfunktionsstörung sollten β-Rezeptorenblocker in Form einer langsamen Dosissteigerung im Rahmen der Sekundärprävention erhalten (I-B; Smith et al. 2006b). Eine i.v.-Gabe von β-Rezeptorenblockern kommt bei Patienten, die im Rahmen des Infarktes hypertensiv sind und keine Zeichen einer Herzinsuffizienz oder eines kardiogenen Schocks aufweisen, in Betracht.

Prästationäre Fibrinolyse. Die Effizienz der Fibrinolyse bei STEMI ist bis zu 1 h nach Symptombeginn belegt und zeitabhängig (I-A). In den ersten 2–4 h nach Symptombeginn beginnt ein exponentieller Wirksamkeitsverlust der Lysetherapie, danach fällt die Wirksamkeit linear ab. Für die Prognose des Patienten ist

deshalb jeder Zeitgewinn in den ersten Stunden nach Symptombeginn von erheblicher Bedeutung. Patienten, die sich primär an den Rettungsdienst wenden, haben in der Regel die kürzeste Symptombdauer und sind deshalb meist noch im idealen therapeutischen Zeitfenster (»golden hour«). Es ist deshalb nahe liegend, eine geplante Fibrinolyse auf den Zeitpunkt des ersten prähospitalen Patientenkontaktes vorzulegen (**I-A**). Indikation und Kontraindikation der fibrinolytischen Therapie entsprechen denen unter Krankenhausbedingungen (► Übersicht 2.15).

■ Übersicht 2.15. Indikationen/Kontraindikationen der Lysetherapie

Indikationen

- ST-Strecken-Hebungen über 0,1 mV in mehr als 2 zusammenhängenden Extremitätenableitungen und um
- >0,2 mV in mehr als 2 zusammenhängenden Brustwandableitungen oder
- Linksschenkelblock mit infarkttypischer Symptomatik

Absolute Kontraindikationen

- Schlaganfall in den letzten 6 Monaten
- Trauma, Operation
- Kopfverletzung innerhalb der letzten 3 Wochen
- Neoplasma oder neurologische ZNS-Erkrankung
- Magen-Darm-Blutung innerhalb des letzten Monats
- Bekanntes Blutungsleiden
- Dissezierendes Aortenaneurysma

Relative Kontraindikationen

- TIA, in den letzten 6 Monaten
- Orale Antikoagulantientherapie
- Schwangerschaft
- Nichtkomprimierbare Gefäßpunktion
- Therapierefraktäre Hypertonie (systolische >180 mmHg)
- Aktives Ulkusleiden
- Floride Endokarditis
- Fortgeschrittene Lebererkrankung
- Traumatische Reanimationsmaßnahmen

Der durch die prähospitalen Lyse erreichbare Zeitgewinn liegt zwischen 30 und 130 min, im Mittel sind es 60 min. Besonders wirksam ist die prästationäre Lyse in den ersten 3 h nach Schmerzbeginn und in diesem Zeitintervall einer PCI bezüglich Reduktion der Letalität gleichwertig. Allerdings ist bei prähospitaler Lyse eine geringe Häufung prähospitalen Kammerflimmerns beobachtet worden (Reperfusionssarrhythmie). Metaanalysen ergeben eine signifikant niedrigere Dreißigtagesterblichkeit bei prähospitaler Lyse bis zur sechsten Stunde nach Symptombeginn im Vergleich zum späteren Lysebeginn im Krankenhaus. Liegt der Zeitgewinn durch die prähospitalen Lyse über 90 min, so hat sich auch in Einzelstudien die Überlegenheit dieses Therapiekonzeptes erwiesen. Notarztwagen sollten deshalb die Möglichkeit der Lysetherapie am besten mit bolusinduzierbaren Fibrinolytika vorhalten (**I-C**). Für die sog. Notfalllyse (Ultima-Ratio-Lyse) bei therapierefraktärem Reanimationsversuch liegen beschränkte Hinweise auf deren Wirksamkeit vor.

Die Kombination aus Fibrinolytika und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorenblockern hat sich nicht als vorteilhaft erwiesen. Ebenso kann eine »facilitated PCI« mit Fibrinolyse vor geplanter PCI nicht empfohlen werden, da signifikante höhere Raten für

die Sterblichkeit, nichtfatale Reinfarkte und nichtnotfallmäßige Reinterventionen sowie schwere Blutungen im Vergleich zur primären PCI auftraten (Bassand et al. 2007).

Stationäre Therapie

Nach der stationären Aufnahme muss der Infarktpatient sofort von einem qualifizierten Arzt gesehen werden. Dieser prüft, welche Form der Reperfusionstherapie unter Beachtung des Allgemeinzustands (Schock), des Zeitfensters und der logistischen Möglichkeiten optimal ist. Die Einleitung einer Fibrinolyse darf nicht länger als 30 min benötigen. Bei geplanter primärer PCI darf die »Door-to-balloon«-Zeit nicht mehr als 60 min betragen (**I-C**). Der Patient muss auf einer Intensivstation mit kontinuierlicher Monitorüberwachung und allen Möglichkeiten der kardiopulmonalen Reanimationsversorgung aufgenommen werden.

Thrombolyse

Bei Patienten mit einem Symptombeginn von weniger als 12 h im Rahmen des Infarktgeschehens ist die Thrombolyse zur Reperfusionstherapie etabliert (**I-A**). Dasselbe gilt für Patienten mit Linksschenkelblock und mit für einen akuten Myokardinfarkt typischer Symptomatik und Anamnese (**I-A**).

! Cave

Hauptrisiko der Fibrinolyse sind Blutungen, insbesondere intrakranielle Blutungen am ersten Tag.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine thrombolytische Therapie ist bei Patienten über 75 Jahre umstritten. Daten aus randomisierten Studien rechtfertigen die Fibrinolyse aber auch in dieser Altersgruppe. Die absoluten und relativen Kontraindikationen für die Lysetherapie sind in ► Übersicht 2.15 dargestellt. Die zur Verfügung stehen Fibrinolytika und deren Dosierung sind in ► Tab. 2.17 zusammengefasst.

Bei einer früheren Streptokinasebehandlung sollte Streptokinase wegen möglicher Antikörperbildung nicht erneut gegeben werden (**I-C**). Für Alteplase in der akzelerierten Dosierung (► Tab. 2.17) mit einer PTT-wirksamen Heparinbegleittherapie spricht die im Vergleich zur Streptokinase geringere Letalität nach 30 Tagen. Nach der GUSTO-Studie überleben zusätzlich 10 von 1000 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, wenn sie mit Alteplase statt mit Streptokinase behandelt werden. Reteplase und Tenecteplase haben gegenüber Alteplase den zusätzlichen Vorteil einer verlängerten Halbwertszeit mit der Option einer Doppel- bzw. Einzelbolusgabe, die die Durchführung der fibrinolytischen Therapie im klinischen Alltag, insbesondere im prästationären Bereich, erleichtert.

Perkutane Koronarintervention

Beim akuten STEMI kann in mehr als 90% der Fälle ein thrombotisch verschlossenes Koronargefäß dargestellt werden. In diesen Fällen wird versucht, den subtotalen oder kompletten Gefäßverschluss mithilfe eines Führungsdrachts zu passieren, um anschließend eine Ballondilatation in Kombination mit einer Stent-Implantation durchzuführen. Dadurch werden eine Fragmentierung des Thrombus und eine Beseitigung der präexistenten Gefäßstenose erreicht (► Abb. 2.27). Alternativ kommt bei geeigneter Koronar- oder Bypassanatomie auch eine Absaugung von intraluminalem thrombotischen Material vor einer meist abschließenden Stentimplantation in Betracht. Zur Beseitigung frischer Thromben und zur Verhinderung distaler Embolisierungen sind unterschiedliche Thrombektomie-Systeme entwickelt worden. Ver-

■ **Tab. 2.17.** Fibrinolytika

Medikation	Dosierung	Heparinbegleittherapie
Streptokinase (SK)	1,5 Mio. IE über 30–60 min	Keine Initialgabe
Alteplase (tPA)	15 mg i.v.-Bolus 0,75 mg/kgKG über 30 min 0,5 mg/kgKG über 60 min iv.-Gesamtdosis <100 mg	i.v.-Bolus 60 IE/kgKG maximal 4000 IE i.v. Infusion: 12 IE/kgKG/h über 48 h Maximal 1000 IE/h Ziel: aPTT 50–70 s
Retepase (r-PA)	10 U+10 IE i.v.-Bolus im Abstand von 30 min	iv.-Bolus 60 IE/kgKG Maximal 5000 IE i.v.-Infusion 12 IE/kgKG/h über 48 h Maximal 1000 IE/h Ziel:aPTT 50–75 s
Tenecteplase (TNK-tPA)	i.v.-Bolus: 30 mg <60 kgKG 35–60 mg <70 kgKG 40–70 mg <80 kgKG 45–80 mg <90 kgKG 50 mg >90 kgKG	iv.-Bolus 60 IE/kgKG Maximal 5000 IE i.v.-Infusion 12 IE/kgKG/h über 48 h Maximal 1000 IE/h Ziel: aPTT 50–75 s

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

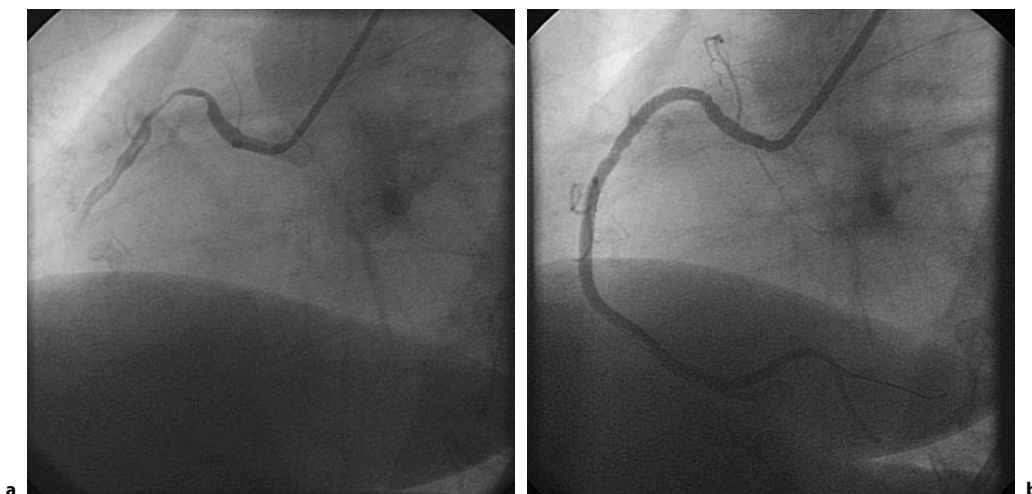
gleichende Studien zeigen, dass der TIMI-Fluss durch vorherige Thrombektomie deutlicher verbessert wird als durch alleinige Ballondilatation/Rekanalisation und das linksventrikuläre Remodelling, definiert als Anstieg des end-diastolischen Volumenindex um mehr als 20% nach 6 Monaten, durch vorherige Thrombektomie signifikant geringer war als ohne Thrombektomie. In mehr als 90% der Fälle gelingt es, den Blutfluss im zuvor verschlossenen Gefäß wieder herzustellen. Das Ausmaß der Restitution des Blutflusses (ungehindert, zögerlich oder gar nicht) wird nach der TIMI-Studie in 4 Stufen (TIMI 0–3; ■ Tab. 2.4) eingeteilt.

Die PCI kann bei der Behandlung des STEMI in unterschiedlicher Weise eingesetzt werden. Man unterscheidet:

- **primäre PCI:** interventionelle Therapie ohne zusätzliche Lysetherapie,

- **Rescue-PCI:** bei ineffektiver Lysetherapie und
- **»facilitated« PCI:** Kombination aus primärer Thrombolysen mit nachfolgender PCI.

Die primäre PCI ist die einzige Option zur Revaskularisation bei einer unklaren diagnostischen Situation (I-C) und bei Kontraindikation zur Fibrinolyse (I-B). Bei Patienten mit kardiogenem Schock sind die Ergebnisse mit der Fibrinolyse schlecht, sodass auch hier die Katheterintervention vorrangig empfohlen wird (I-B). Für die Fibrinolyse ist eine Senkung der Sterblichkeit nur für einen Zeitraum von 12 h nach primärem Symptombeginn nachgewiesen. Ob dieses generelle Zeitlimit von 12 h auch für die Primär-PCI gilt, ist unklar. Generelle Empfehlung für eine Primär-PCI jenseits der 12-h-Grenze können zum jetzigen Zeitpunkt nicht abgegeben werden. Allerdings ist die Indikation bei



■ **Abb. 2.27a,b.** Subtotale proximale RCA-Stenose und thrombotischer Gefäßverschluss im mittleren RCA-Drittel (a). Nach Rekanalisation und

»stenting« der RCA zeitgerechte Kontrastierung des Gefäßes bis in die Peripherie (b)

Tab. 2.18. STEMI-Therapieempfehlung bei Schmerzbeginn < 12 h. (Hamm 2004b)

Rang	Maßnahme	Evidenz	Empfehlungsstärke/ Evidenz
1	Primäre PCI innerhalb 2 h (»contact to balloon«)	Mehrere randomisierte Studien	I-A
2	Prästationäre Lyse mit anschließender Verbringung in ein Krankenhaus mit PCI	Randomisierte Studien	I-B
3	Prästationäre Lyse und Verbringung in ein Krankenhaus ohne PCI	Mehrere randomisierte Studien	I-A
4	Stationäre Lyse	Viele randomisierte Studien	I-A

persistierenden Beschwerden und/oder ST-Streckenhebungen und beim kardiogenen Schock auch nach diesem Zeitintervall großzügig zu stellen.

Primäre PCI als Routinestrategie. Der Vorteil der primären PCI als routinemäßige Reperfusionstrategie im Vergleich zur Fibrinolyse konnte in den letzten Jahren durch eine Reihe von Studien belegt werden (Tab. 2.18). Die Metaanalyse der verfügbaren Daten aus randomisierten Studien zeigt eine Reduktion der Infarktsterblichkeit durch die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse um 25%, die im Langzeitverlauf erhalten bleibt. Dieses Ergebnis wird durch randomisierte Studienregisterdaten mit über 100.000 Patienten bestätigt.

Zusätzlich zur Verbesserung der Überlebensrate reduziert die primäre PCI im Vergleich zur Fibrinolyse das absolute Schlaganfallrisiko um 1%; dies beruht auf einer Reduktion von Hirnblutungen. Auch das Reinfarktisiko wird durch die PCI im Vergleich zur Fibrinolyse um ca. die Hälfte gesenkt. Die positiven Effekte der primären PCI bleiben im Langzeitverlauf erhalten.

Auswahl der Reperfusionstherapie. Unabhängig von der gewählten Reperfusionstrategie ist das entscheidende Konzept bei Patienten mit STEMI die Zeit von Symptombeginn bis zum Beginn der Reperfusionstherapie (totale Ischämiezeit) zu reduzieren. Prinzipiell ist bei der Wahl der Reperfusionstrategie zwischen 2 Krankenhaustypen zu unterscheiden, solchen, die eine Notfall-PCI anbieten können, und solchen, die keinen Zugang zu katheterinterventionellen Therapiemöglichkeiten haben.

Wenn eine Notfall-PCI möglich ist, dann sind die besten Ergebnisse zu erwarten, wenn diese im Rahmen einer 24-h-Bereitschaft angeboten werden kann.

- Ziel des Versorgungssystems sollte es sein, die Logistik so zu optimieren, dass zwischen dem ersten Kontakt mit dem Rettungssystem und der Balloninflation in der Koronararterie nicht mehr als 120 min vergehen (I-A).

STEMI-Patienten, die in einem Krankenhaus ohne PCI-Möglichkeit aufgenommen werden und nicht innerhalb eines Zeitraums von 90 min einer PCI zugeführt werden können, sollten fibrinolytisch behandelt werden (I-C). Die Fibrinolyse

Tab. 2.19. Zeitlimits der Perfusionstherapie. (Hamm 2004b)

Erstkontakt bis prästationäre Fibrinolyse	»Contact to needle«	<30 min
Einleitung der stationären Fibrinolyse	»Door to needle«	<30 min Maximaler tolerabler Zeitverlust PCI vs. Lyse 90 min
Erstkontakt bis zur PCI	»Contact to balloon«	<120 min
Einleitung der primären PCI mit Ankündigung	»Door to balloon«	<30 min
Einleitung der primären PCI ohne Ankündigung	»Door to balloon«	<60 min

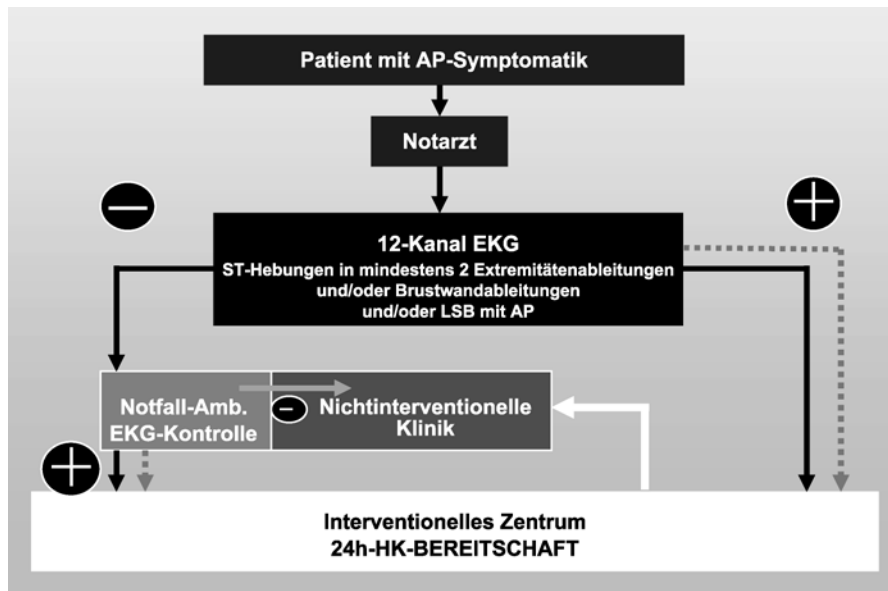
sollte innerhalb von 30 min nach Krankenhausaufnahme durchgeführt werden, wenn keine Kontraindikation vorliegt (I-B; Tab. 2.19).

Die primäre PCI sollte von erfahrenen Untersuchern einer Klinik mit mindestens 40 Infarktinterventionen/Jahr und mit guter intrahospitaler Logistik, d. h. kurze Zeitintervalle von der stationären Aufnahme des Patienten bis hin zur Katheterintervention durchgeführt werden. Krankenhäuser ohne Möglichkeit zur Herzinfarktversorgung beteiligen bzw. eine entsprechende Logistik aufbauen. Dazu sind lokale Bedingungen zu schaffen, die eine optimale Zusammenarbeit zwischen Rettungsdienst (Notärzte), Leitzentralen, nichtinvasiven Krankenhäusern und einem qualifizierten Katheterlabor gewährleisten (Abb. 2.28; Kölner Infarktmodell).

Die Behandlungsabläufe sind eindeutig festzulegen, damit keine Zeit durch Unsicherheiten in der Organisation verloren geht. Dieser Algorithmus muss die verschiedenen Zeitlimits berücksichtigen und ein unkompliziertes Meldesystem beinhalten. Der maximale Zeitverlust im Vergleich zum Beginn der Fibrinolyse (Nettozeitverlust) darf 90 min nicht übersteigen (I-C). Das Interventionszentrum muss direkt unter Umgehung des nächstgelegenen Krankenhauses angefahren werden und die Katheterbereitschaft durch den primär versorgenden Notarzt vorab aktiviert werden. Bei schlechten Transportbedingungen und mangelnder Transportkapazität können die erwarteten Zeitverluste durch den Transport und die Vorbereitungen der PCI 90 min im Vergleich zum Beginn der Fibrinolyse überschreiten. In diesem Fall ist die Fibrinolyse dem Transport zur PCI vorzuziehen. Generell sollte dann die Fibrinolyse so früh wie möglich, d. h. durch den Notarzt erfolgen. Individuell ist trotz Lysetherapie eine Verbringung in ein interventionelles Zentrum zu erwägen, da bei bis zu 25% der Patienten eine »Rescue-PCI« notwendig wird. Wird primär eine Fibrinolyse durchgeführt, so sollten die Patienten ca. 90 min nach Beginn erneut über ihre Beschwerden befragt werden und ein Kontroll-EKG erhalten (I-C). Bei Hinweisen auf eine nichterfolgreiche Fibrinolyse (persistierende Beschwerden, inkomplette oder fehlende ST-Resolution, hämodynamische Verschlechterung) sollte die sofortige Verlegung zu einer »Rescue-PCI« geprüft werden (I-B/C).

Operative Myokardrevaskularisation

Die Bypasschirurgie besitzt als Alternative zur frühen Reperfusionstrategie beim STEMI keine Bedeutung.



■ **Abb. 2.28.** Kölner Infarktmodell – 12-Kanal-EKG im Notarztwagen und Risikostratifizierung durch den Notarzt. Patienten mit ST-Hebungsinfarkt werden direkt in eine von 5 Interventionskliniken im Kölner Stadt-

gebiet verbracht und innerhalb von 48 h nach erfolgter Intervention in das zuständige Heimatkrankenhaus verlegt. Patienten mit NSTEMI/IAP werden primär in das zuständige Heimatkrankenhaus gebracht

Die Gründe dafür sind die beträchtliche Zeitverzögerung bis zum Beginn einer Operation und die hohe Komplikationsrate von Akuteingriffen.

Eine Bypassoperation kann unter folgenden Umständen beim STEMI in Betracht gezogen werden (I-C):

- Sofortige Bypassoperation nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung:
 - erfolglose PCI mit persistierendem Verschluss eines Gefäßes, wenn eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder die erwartete Letalität des chirurgischen Eingriffs kleiner ist als die einer rein medikamentösen Therapie;
 - Koronarmorphologie, die ungeeignet für eine PCI ist (z. B. interventionell nicht angehbare Hauptstammstenose oder schwere diffuse Dreigefäßerkrankung) ohne klar zu identifizierende »führende Stenose«;
 - Komplikationen nach PCI, (z. B. Perforation eines Koronargefäßes).
- Schwere Infarkt komplikationen (mit begleitender Koronarrevaskularisation):
 - schwere Mitralklappeninsuffizienz durch Kapillarmuskeldysfunktion oder -abriss,
 - Ventrikelperforation,
 - Ventrikelseptumdefekt.

Bestehen bezüglich der Indikation im Rahmen der schweren Infarkt komplikationen keine zwingenden Gründe zur sofortigen Intervention nach der diagnostischen Koronarangiographie, wie persistierende Beschwerden oder kardiogener Schock, sollte eine Operation erst nach einem zeitlichen Intervall (mehr als 2 Wochen) durchgeführt werden. Ähnliches gilt für Patienten mit kardiogenem Schock, bei denen mithilfe der PCI eine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden kann, aber dennoch aufgrund einer diffusen KHK und einer reduzierten linksventrikulären Funktion, die prinzipielle Indikation zu einer chirurgischen Revaskularisation besteht (I-C).

Stammzelltherapie

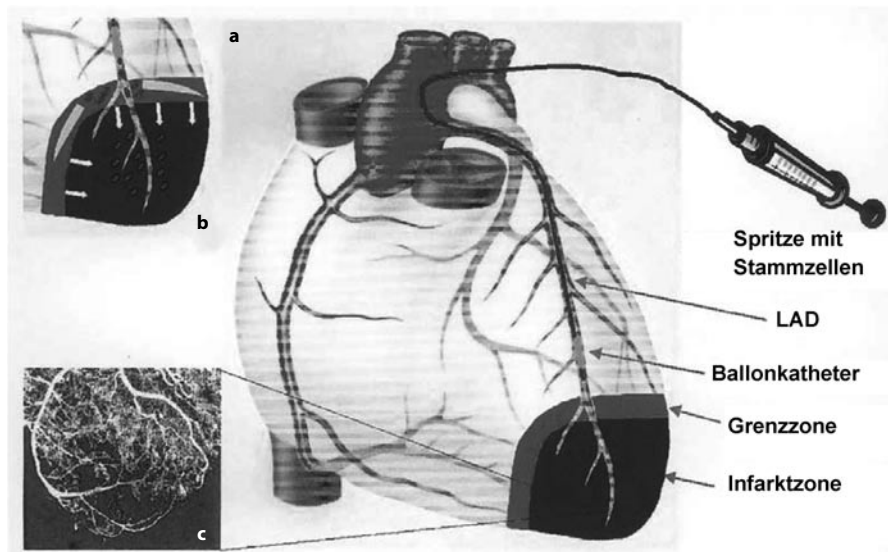
Die Langzeitmortalität nach akutem Myokardinfarkt ist trotz optimaler Therapie (Akut-PTCA/Stent, ACE-Hemmer, β -Rezeptorenblocker, Statine) weiterhin hoch. Die Limitierung der etablierten Herzinfarkttherapie besteht darin, dass lediglich eine Schadensbegrenzung hinsichtlich der Verschlechterung der linksventrikulären Funktion möglich ist.

- Die Stammzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt stellt zum ersten Mal eine Behandlung dar, die eine Regeneration des Myokards zum Ziel hat.

Stamm- und Progenitorzellen sind unreife Vorläuferzellen, die in der Lage sind, in verschiedene Zelltypen auszdifferenzieren, d. h. verschiedene Ausreifungswege einzuschlagen. Sie werden vom Knochenmark in die Blutbahn freigesetzt und bilden ein von der Natur angelegtes Reparatursystem für geschädigte Organe. Für therapeutische Anwendungen in der Kardiologie werden heute v. a. autologe adulte Stammzellen oder Progenitorzellen eingesetzt, die intrakoronar appliziert werden können (■ Abb. 2.29).

Trotz aller initialen Erfolge der kardialen Stammzelltherapie sind die Mechanismen, über die eine günstige Wirkung bei einem Herzinfarkt ausgelöst wird, weitgehend unklar. Dies betrifft zunächst die Frage, welche Zellen im Einzelnen aus dem komplexen Gemisch der transplantierten Zellen für die Wirkung verantwortlich sind. Auch ist unbekannt, wie viele der transplantierten Zellen tatsächlich im Herzen verbleiben und ob es überhaupt in ausreichendem Maß zu einer Differenzierung in kontraktile Myozyten kommt.

Über erste klinische Erfolge bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion nach einem Herzinfarkt (mindestens 3 Monate zurückliegend) wurde kürzlich berichtet (TOPCARE-[Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement]-CHD-Studie). Globale und regionale linksventrikuläre Funktion verbesserten sich deutlich, wenn aus dem Knochenmark stammende Zellen injiziert worden waren. Bei zirkulierenden Proge-



■ **Abb. 2.29.** Stammzelltherapie nach Herzinfarkt. **a** Ablauf der Stammzelltherapie nach Herzinfarkt. In das durch den Ballonkatheter temporär verschlossene Gefäß wird eine Stammzellsuspension injiziert. **b** Einwan-

derung von Stammzellen in die Infarktzone, wird erleichtert durch den unterbrochenen Blutstrom. LAD »left anterior descending artery«. (Strauer et al. 2002)

nitorzellen war der Effekt geringer; in der Kontrollgruppe wurde gar keine Verbesserung gemessen. Außerdem konnte mit den beiden Zelltherapien der Prognosemarker BNP signifikant günstiger beeinflusst werden als in der Kontrollgruppe. Die erste randomisierte Studie zur intrakoronaren Transplantation von Knochenmarkprogenitorzellen, die eine Kontrollgruppe beinhalten, ist die BOOST-Studie (► »Studienverzeichnis«). Hier wurden 60 Patienten nach akutem, optimal behandeltem Myokardinfarkt mit intrakoronarer Zelltherapie innerhalb von 5 Tagen nach akutem Myokardinfarkt aufgenommen und die linksventrikuläre Funktion verblindet mithilfe der MRT untersucht. Es zeigte sich eine signifikant stärkere Verbesserung der globalen EF der mit Zellen behandelten Patienten (+6,7%) im Vergleich zum randomisierten Kontrollkollektiv (+0,7%), allerdings war dieser Unterschied nach 18 Monaten nicht mehr nachweisbar (Meyer et al. 2006). Dies lag jedoch nicht an einer Verschlechterung der LV-Funktion der Zelltherapiegruppe, sondern an einer Verbesserung der LV-Funktion in der Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu den zuvor aufgeführten Studien zeigte die doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie von Janssens et al. (2006), dass eine intrakoronare Infusion von Knochenmarkprogenitorzellen innerhalb von 24 h nach dem akuten, erfolgreich reperfundierten Infarkt keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach 4 Monaten bewirkt, jedoch ist die Infarktnarbe, gemessen als »late enhancement« im MRT, nach 4 Monaten bei den mit Stammzellen behandelten Patienten kleiner. In der ASTAMI-Studie wurden 100 Patienten nach akutem Vorderwandinfarkt 1:1 in eine Gruppe, die Knochenmarkzellen erhielt und eine Vergleichsgruppe ohne erneute koronare Intervention/Zelltherapie randomisiert (► »Studienverzeichnis«). In dieser Studie zeigte sich nach 6 Monaten keine Verbesserung der linksventrikulären Funktion, gemessen mit verschiedenen Methoden wie SPECT, Echokardiographie oder MRT.

Kurz gefasst. Die Verwendung von Stamm- oder Progenitorzellen zur Prävention des Remodelings nach akutem Myo-

kardinfarkt stellt ein neues Therapiekonzept dar, das erstmals die Perspektive eröffnet, die Herzfunktion wieder zu regenerieren. Bisherige Studien haben gezeigt, dass die intrakoronare Progenitorzelltherapie nach akutem Myokardinfarkt klinisch praktikabel ist und in vielen klinischen Studien mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion assoziiert ist. Widersprüchliche Befunde bezüglich der Effektivität der Therapie resultieren möglicherweise aus unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie sowie aus einer bisher fehlenden Qualitätssicherung der transplantierten Zellen. Eine Intensivierung der Grundlagenforschung und klinische Studien spezialisierter Zentren sind notwendig um die Indikationen der »regenerativen Postinfarkttherapie« zu präzisieren und ihren Wert in Bezug auf harte klinische Endpunkte zu beurteilen.

Begleittherapie zur Reperfusion

Antikoaganzien. Patienten, die eine Fibrinolysetherapie bekommen, sollten eine antikoagulative Therapie für mindestens 48 h erhalten (I-C; Übersicht 2.16; ■ Tab. 2.20). Die Therapie kann während des gesamten Krankenhausaufenthalts bis zu 8 Tage fortgesetzt werden. Bei längerer Therapiedauer sollten wegen des Risikos einer HIT andere Antikoaganzien bevorzugt werden (I-A; Collet et al. 2006; Giraldez et al. 2007).

Thrombozytenaggregationshemmer. Acetylsalicylsäure sollte bei allen Infarktpatienten unter Beachtung der absoluten Kontraindikation (z. B. blutendes Ulkus, bekannte Allergie) so früh wie möglich (250–500 mg i. v.) gegeben werden. Bei Fibrinolyse führt ASS additiv zu einer Reduktion der Sterblichkeit (I-A; Bhatt et al. 2006).

Zusätzlich zu ASS sollte bei Patienten mit STEMI 75 mg Clopidogrel/Tag oder 10 mg Prasugrel/Tag gegeben werden, unabhängig davon, ob eine fibrinolytische Therapie durchgeführt wird oder nicht (I-A). Die Behandlung mit Clopidogrel sollte mindestens 14 Tage andauern (I-B).

Übersicht 2.16. Antikoagulanzen mit etablierter klinischer Wirksamkeit

- Unfraktioniertes Heparin (initialer Bolus 60 IE/kg KG, maximal 4000 IE), gefolgt von einer i.v.-Infusion mit 12 IE/kg/h, maximal 1000 IE/h (aPTT von 1,5–2,0, entsprechend ca. 50–70 s des Kontrollwerts; **I-C**)
- Enoxaparin (vorausgesetzt, dass der Serumkreatininwert < als 2,5 mg/dl (<220 µmol/l) bei Männern und < als 2 mg/dl (<177 µmol/l) bei Frauen beträgt)
 - Patienten, <75 Jahre: initialer Bolus von 30 mg i.v., gefolgt von einer s.c.-Gabe 15 min später mit 1,0 mg/kgKG/12 h
 - Patienten, >75 Jahre: keine i.v.-Bolusgabe; s.c.-Gabe wird auf 0,75 mg/kgKG alle 12 h reduziert
 - Bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min wird die s.c.-Gabe auf 1 mg/kgKG/24 h reduziert. Die Therapie mit Enoxaparin sollte vom Aufnahmezeitpunkt bis maximal 8 Tage fortgesetzt werden (**I-A**)
- Fondaparinux [vorausgesetzt, dass das Serumkreatininwert <3 mg/dl (<265 µmol/l) beträgt] wird in einer initialen Dosis von 2,5 mg s.c. gegeben, gefolgt von s.c.-Gaben mit 2,5 mg/täglich. Die Therapie mit Fondaparinux kann bis maximal 8 Tage fortgeführt werden (**I-B**)

Bei Patienten, die einer PCI unterzogen werden, werden die folgenden Dosierung für Antikoagulanzen empfohlen

- Bei primärer Behandlung mit UFH sollte zusätzlich ein UFH-Bolus gegeben werden; hierbei ist die zusätzliche Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zu beachten (**I-C**). Bivalirudin kann ebenfalls bei Patienten, die mit UFH vorbehandelt wurden, eingesetzt werden (**I-C**)
- Bei Patienten, die mit Enoxaparin vorbehandelt wurden, besteht bis zu 8 h nach der letzten s.c.-Injektion keine Notwendigkeit einer additiven Gabe. Liegt die letzte s.c.-Dosis 8–12 h zurück, wird eine zusätzliche i.v.-Gabe von 0,3 mg/kgKG empfohlen (**I-B**)
- Bei Patienten, die mit Fondaparinux vorbehandelt wurden, sollte zusätzlich eine antikoagulative Therapie mit UFH oder NMH unter zusätzlicher Beachtung einer Gabe von GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern vorgenommen werden (**I-C**)

! Cave

Bei Patienten, die Clopidogrel einnehmen und einer Bypassoperation unterzogen werden müssen, sollte Clopidogrel/Prasugrel für mindestens 5 Tage, besser 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden, mit Ausnahme von Notfalloperationen, wenn das kardiovaskuläre Risiko das Blutungsrisiko überwiegt (**I-B**; Sabatine et al. 2005a,b).

Eine orale Aufsättigung mit 300 mg Clopidogrel bzw. 60 mg Prasugrel ist bei Patienten im Alter unter 75 Jahren empfehlenswert. Dies gilt unabhängig davon, ob sie eine fibrinolytische Therapie oder keine Reperfusionstherapie erhalten (**I-C**). Für ältere Patienten liegen keine Daten vor (Weiner u. O'Donoghue 2007). Eine Langzeittherapie mit Clopidogrel 75 mg/täglich oder Prasugrel 10 mg täglich ist bei Patienten mit STEMI sinnvoll, unabhängig davon, ob sie eine Reperfusionstherapie mit Fibrinolytika erhalten oder nicht (**I-C**).

ACE-Hemmer/AT₁-Blocker/Aldosteronantagonisten und andere Substanzen. Patienten mit STEMI, bei denen eine reduzierte LVEF nachgewiesen wurde oder es zur Ausbildung von Herzinsuffizienzzeichen kommt, sollten ACE-Hemmer bereits in den ersten Tagen erhalten (**I-A**). Dies führt zu einer geringen, aber signifikanten Reduktion der Dreißigtagesterblichkeit. Die Gabe innerhalb der ersten 24 h nach Infarkt ist nicht zwingend notwendig. Patienten mit STEMI und einer EF ≤40% sollte dauerhaft ein ACE-Hemmer gegeben werden. Dies gilt auch für Patienten mit Hypertonie, Diabetes und chronischen Nierenerkrankungen (**I-A**). Angiotensinkonversionsenzymhemmer sollten auch Patienten mit niedrigem Risiko nach STEMI, normaler LVEF, wenn keine Kontraindikationen bestehen, verabreicht werden (**I-B**). Die Gabe von ACE-Hemmern wird auch bei Patienten mit geringem Risiko, normaler EF nach STEMI und erfolgreicher Revaskularisation empfohlen (**IIa-B**).

Die Gabe von Angiotensinrezeptorblockern (AT₁-Blockern) wird bei Patienten, die eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit, Zeichen einer Herzinsuffizienz oder eine EF ≤40% aufweisen, empfohlen (**I-A**). Es ist vorteilhaft, AT₁-Blocker bei Patienten, die eine ACE-Hemmer-Intoleranz aufweisen und eine arterielle Hypertonie haben, zu geben (**I-B**). Eine Kombination von AT₁-Blockern und ACE-Hemmern kann bei systolischer Dysfunktion nach STEMI sinnvoll sein (**IIa-B**). Die Gabe von Aldosteronantagonisten bei STEMI-Patienten wird empfohlen, wenn keine

Tab. 2.20. Antikoagulative Begleittherapie bei STEMI

Antikoagulans	Effektivität über 30 Tage	Sicherheit	Nutzen bei PCI
Reviparin	bei Fibrinolyse: wahrscheinlich besser als Placebo	Erhöhtes Risiko schwerer Blutungen	Daten zu Reviparin allein bei PCI liegen nicht vor
Fondaparinux	bei Fibrinolyse: erscheint besser als die Standardbegleittherapie (Placebo/UFH). Der relative Nutzen gegenüber Placebo und UFH kann, basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten, nicht definitiv bestimmt werden	Tendenziell reduziertes Risiko schwerer Blutungen	Erhöhtes Risiko von katheterassoziierten Thrombosen bei Gabe von Fondaparinux allein, zusätzliche Antikoagulanzen wie UFH oder Bivalirudin empfohlen. Primäre PCI: hat bei alleiniger Verwendung keinen Vorteil gegenüber UFH
Enoxaparin	bei Fibrinolyse: erscheint UFH-Gabe überlegen	Erhöhtes Risiko schwerer Blutungen	Enoxaparin kann zur Unterstützung der PCI nach Fibrinolyse eingesetzt werden, keine Notwendigkeit einer additiven antikoagulativen Therapie

PCI perkutane Koronarintervention, UFH unfraktioniertes Heparin.

signifikante Nierenfunktionsstörung und keine Hyperkaliämie vorliegen und die LVEF $\leq 40\%$ beträgt bzw. ein Diabetes oder Herzklappenfehler vorliegt.

Andere Substanzen. Der routinemäßige Langzeiteinsatz von Nitraten bei STEMI führt nicht zu einer signifikanten Sterblichkeitsreduktion, sodass keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden kann. Der individuelle Einsatz in der Akutphase zur Behandlung von Angina pectoris oder zur Blutdruckregulation bleibt bestehen (I-C). Metaanalysen zum Einsatz von Kalziumantagonisten in der akuten Infarktphase zeigen ebenfalls keinen Vorteil, sodass diese Substanzgruppe für diese Indikation nicht empfohlen werden kann. In den beiden großen randomisierten Studien zum Einsatz von Magnesium bei Patienten mit STEMI (ISIS-4 und MAGIC) konnte kein Vorteil nachgewiesen werden. Auch für die routinemäßige Glucose-Insulin-Kalium-Therapie gibt es keine ausreichende Evidenz. Patienten mit einer kardiovaskulären Grunderkrankung (z. B. nach STEMI) sollten eine Gripeschutzimpfung erhalten (I-B).

2.6.3 Therapie von Infarkt komplikationen

Rhythmusstörungen

Rhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen sind typische Phänomene in der Frühphase des ACS und häufig lebensbedrohlich. Die Notwendigkeit einer speziellen Therapie ist in erster Linie von der hämodynamischen Auswirkung der Rhythmusstörungen abhängig. Ektope ventrikuläre Arrhythmien treten innerhalb der ersten Infarktstage als multifforme komplexe Extrasystolen oder kurze selbstterminierende Salven auf. Ihre prognostische Bedeutung wird unterschiedlich diskutiert. Eine spezielle antiarrhythmische Therapie ist in der Regel nicht notwendig. Aber hochnormale Kaliumspiegel sollten angestrebt werden.

Nichtanhaltende VT sind bei hämodynamischer Stabilität nicht zwingend therapiebedürftig. Erst wenn diese hämodynamisch wirksam sind, sollten sie mit β -Rezeptorenblockern behandelt werden (I-C) bzw. die β -Rezeptorenblocker-Dosierung gesteigert werden. Abzugrenzen davon sind die meist harmlosen supraventrikulären Rhythmusstörungen nach erfolgreicher Reperfusion mit Frequenzen von mehr als 120/min, die in der Regel nicht behandlungsbedürftig sind.

- Eine elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation ist indiziert, wenn der Patient als Folge der VT hämodynamisch instabil wird oder Kammerflimmern auftritt.

Bei anhaltenden VT und bei refraktärem Kammerflimmern trotz Defibrillation ist die i.v.-Gabe von Amiodaron (300–900 mg i.v.-Bolus) die effektivste und darum bevorzugte Substanz (I-C). Rhythmusstörungen in der Akutphase des Infarkts (<48 h) haben im Gegensatz zu später auftretenden Rhythmusstörungen keine eigenständige prognostische Bedeutung. Sind wiederholt lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien aufgetreten, sollte in der weiteren Postinfarktphase eine Abklärung durch eine Langzeit-EKG-Registrierung, ggf. auch durch eine EPU, erfolgen (I-C).

Supraventrikuläre Tachykardien sind seltener und können bei hämodynamischer Beeinträchtigung meist durch die i.v.-Adenosin-Gabe unter Monitorkontrolle terminiert werden (I-C). Vorhofflimmern tritt bei 15–20% der Patienten mit akutem Myo-

kardinfarkt auf und wird bei noch normalen Kammerfrequenzen in der Regel gut toleriert.

Nur bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern ist eine Therapie mit β -Rezeptorenblockern und Digitalis notwendig, um die Kammerfrequenz zu verlangsamen. Mit Amiodaron (i.v.-Bolus oder Kurzinfusion) gelingt es häufig, das Vorhofflimmern in einen stabilen Sinusrhythmus zu überführen. Eine elektrische Kardioversion muss aber in der Akutphase aufgrund der hohen Rezidivquote nicht erzwungen werden. Vorhofflattern sollte bei hohen Ventrikelfrequenzen durch Überstimulation bzw. externe Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert werden (I-C). Sinusbradykardien und AV-Blockierungen, die sich bei Bedarf durch die i.v.-Gabe von 0,5 mg Atropin auf normale Herzfrequenzen anheben lassen, finden sich insbesondere beim Hinterwandinfarkt. Nur bei nicht ausreichender Ansprechbarkeit und gleichzeitiger Hypotension ist eine passagere Schrittmachersonde indiziert. Bei höhergradigen AV-Blockierungen sollte frühzeitig eine temporäre Schrittmachersonde platziert werden. AV-Blockierungen als Folge von Hinterwandinfarkten sind meist innerhalb von 48 h reversibel und bilden dann keine Indikation zur Versorgung mit einem permanenten Schrittmacher (I-C).

Rechtsventrikulärer Infarkt

Der rechtsventrikuläre Infarkt ist durch die klinische Trias Hypotension, fehlende Lungenstauung und erhöhter Jugularvenendruck charakterisiert. Die Diagnose kann durch ST-Strecken-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen und/oder die Kombination der Zeichen eines inferioren Infarkts mit ST-Elevation in V_1 wahrscheinlich gemacht werden. Im Echokardiogramm finden sich folgende Zeichen:

- dilatiertes rechtes Ventrikel mit Hypo- bzw. Akinesie und
- Dilatation des rechten Vorhofs und Ausbildung einer Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Therapeutisch sollten Vasodilatoren (z. B. Nitrate, Diuretika, ACE-Hemmer) vermieden werden. Stattdessen ist eine i.v.-Flüssigkeitsgabe unter hämodynamischem Monitoring notwendig. Das häufig auftretende Vorhofflimmern sollte frühzeitig durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden.

- Die Prognose des Rechtsherzinfarkts ist schlecht.

Kardiogener Schock

Die Charakteristika typischer hämodynamischer Zustände bei akutem Myokardinfarkt sind in ■ Tab. 2.21 zusammengefasst.

- Patienten, die in der Akutphase des Myokardinfarkts eine Linksherzinsuffizienz entwickeln, haben eine deutlich schlechtere Kurz- und Langzeitprognose.

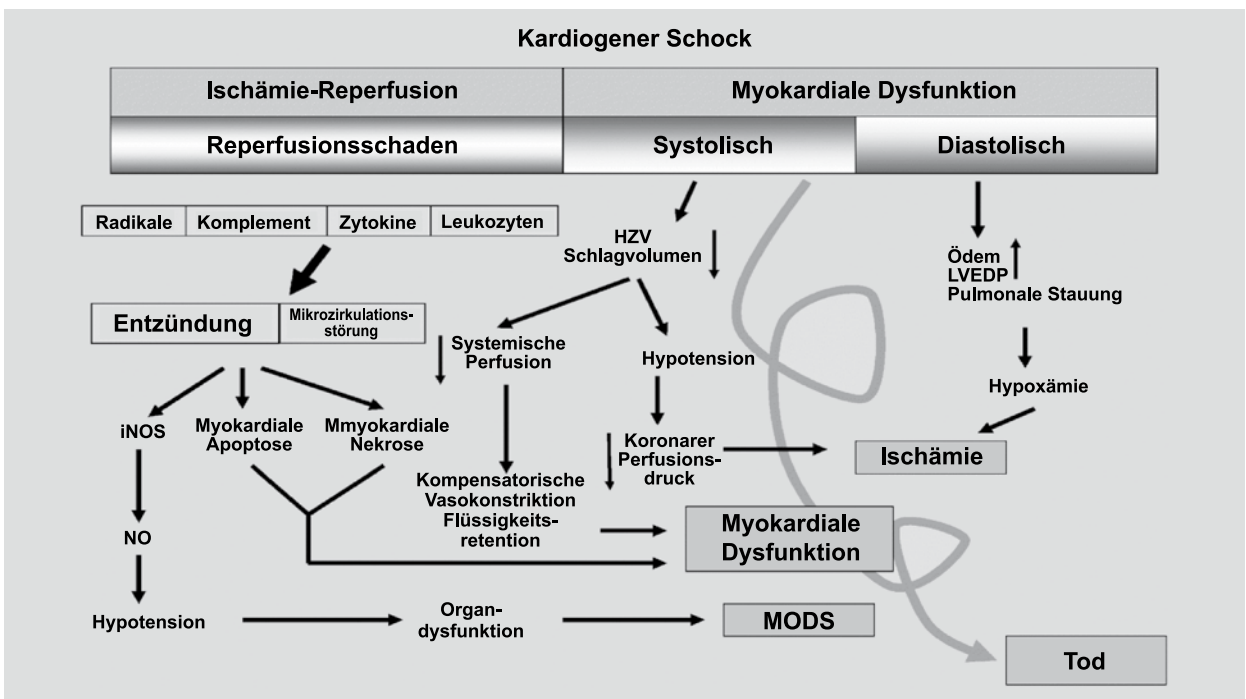
Deshalb sollte in der Akutphase regelmäßig eine Auskultation von Herz und Lunge, zusammen mit der Feststellung der anderen Vitalzeichen, durchgeführt werden. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz kann mithilfe der Killip-Klassifikation (■ Tab. 2.12) dokumentiert werden. Der kardiogene Schock stellt eine hochkomplexe Regulationsstörung dar, bei der neben dem Verlust kontraktiven Myokards, die Mikrozirkulationsstörung und die Aktivierung von Entzündungsprozessen über Zytokine zu einer irreversiblen Organschädigung beitragen (■ Abb. 2.30).

Hämodynamisch ist der kardiogene Schock durch einen systolischen Blutdruck unter 90 mmHg, einen linksventrikulä-

■ **Tab. 2.21.** Hämodynamische Zustände bei akutem Myokardinfarkt

Zustand	Klinisches Bild	Therapie
Normal	Normaler Blutdruck, HF und Atemfrequenz. Ungestörte periphere Durchblutung	-
Hyperdynamischer Zustand	Tachykardie, laute Herztöne, normale periphere Durchblutung	β-Rezeptorenblocker
Bradykardie/Hypotonie	Normaler zentraler Venendruck, reduzierte periphere Durchblutung häufig bei Hinterwandinfarkt	Atropin, passagerer Schrittmacher
Hypovolämie	Niedriger zentraler Venendruck, reduzierte periphere Durchblutung	Flüssigkeit
Rechtsventrikulärer Infarkt	Niedriger zentraler Venendruck, schlechte periphere Durchblutung, Schock, Bradykardie, Hypotonie	Flüssigkeit
Zustand nach Linksherzinsuffizienz	Tachykardie, Tachypneu, Hypoxie, schlechte periphere Durchblutung, Lungenödem	Positiv-inotrop wirksame Substanzen
Kardiogener Schock	Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, schlechte periphere Durchblutung, Lungenödem	Positiv-inotrope Substanzen, mechanische Herzkreislaufunterstützung, ggf. maschinelle Beatmung, Kühlung, Revaskularisation

HF Herzfrequenz.



■ **Abb. 2.30.** Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. (Prondzinsky et al. 2004)

ren Füllungsdruck über 20 mmHg und einem Herzindex unter 1,8 l/min/m² definiert.

- Vom kardiogenen Schock sollte nur dann gesprochen werden, wenn andere Ursachen für eine Hypotension, wie z. B. Hypovolämie, vasovagale Reaktion usw. ausgeschlossen sind (■ Abb. 2.31).

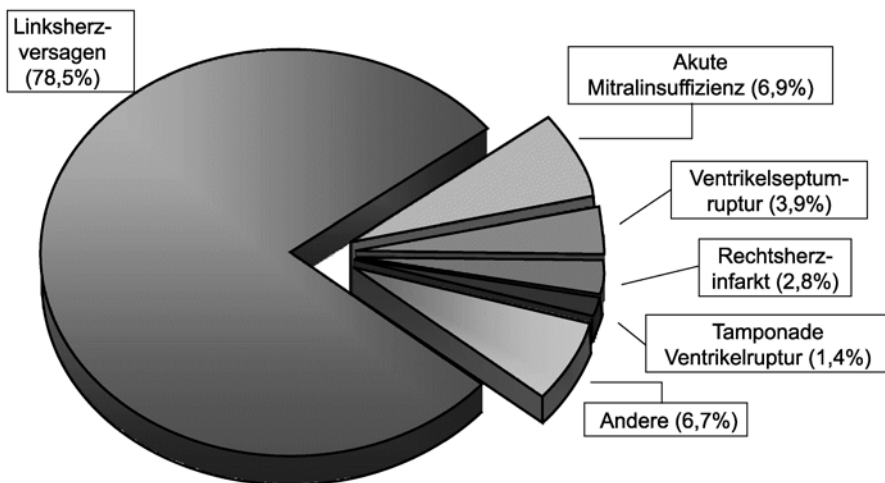
Die typischerweise erheblich reduzierte linksventrikuläre Funktion (z. B. großer Vorderwandinfarkt) kann mit der Echokardiographie beurteilt werden. Eine frühzeitige Reperfusionstherapie verringert die Häufigkeit von kardiogenen Schockzuständen bei STEMI (I-C) und verbessert die Prognose von Patienten im kardiogenen Schock. Die PCI sollte von einer Kreislaufunterstützung z. B. mithilfe der IABP begleitet sein, um den arteriellen

Mitteldruck anzuheben und den Katecholaminbedarf zu reduzieren (I-C). Trotzdem ist die Sterblichkeit mit ca. 50% auch bei Ausschöpfung interventioneller (PCI) und intensivmedizinischer Maßnahmen (IABP, Kühlung) bei Infarktpatienten mit kardiogenem Schock hoch.

Tako-Tsubo-Syndrom (► Abschn. 12.7.1)

Diese Patienten kommen mit dem typischen klinischen Bild eines ACS. In der Koronarangiographie zeigt sich aber ein völlig normales Koronarsystem mit einer ausgeprägten apikal betonten Kontraktionsstörung des linken Ventrikels. Beim ACS muss besonders bei älteren Patientinnen nach vorausgegangenem Stress das Tako-Tsubo-Syndrom differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Die Ursache dieser Erkrankung ist

Ursachen des kardiogenen Schocks bei 1422 Patienten des Schockregisters



■ **Abb. 2.31.** Ursachen des kardiogenen Schocks (Hochmann et al. 2000)

möglicherweise eine passagere exzessive Katecholaminüberflutung, die durch verschiedene somatische Erkrankungen aber v. a. durch psychische Stressoren ausgelöst sein kann. Durch die hohen Katecholaminspiegel kommt es zu einer diffusen mikrovaskulären Spastik mit passagerer Minderdurchblutung des Myokards und apikal betonter Akinesie, ähnlich einer Tintenfischfalle in Form eines Kruges (Tako-Tsubo). Von der passageren Ischämie erholt sich der Herzmuskel meist vollständig, da er nicht infarziert ist, innerhalb von 1–2 Wochen. Die Letalität dieser Erkrankung ist minimal. Die Häufigkeit dieser »neuen« ischämischen Kardiomyopathie wird auf 2–5% aller unter dem Bild eines ACS eingelieferten Patienten geschätzt (Sharkey et al. 2005)

Mechanische Infarkt komplikationen

Die Ruptur der freien Myokardwand führt innerhalb weniger Minuten zum Pumpversagen mit elektromechanischer Entkoppelung. Reanimationsmaßnahmen sind erfolglos, und nur in einigen Fällen gelingt es eine kardiochirurgische Operation vorzunehmen. Eine subakute freie Wandruptur (gedeckte Ruptur) ist durch einen hämorrhagischen Perikarderguss mit klinischen Zeichen eines Reinfarktes mit erneuten ST-Streckenhebungen im EKG gekennzeichnet und kann zur Perikardtamponade führen.

! Cave

Bei Zeichen der Füllungsbehinderung ist zur Entlastung eine sofortige Perikardpunktion, gefolgt von einer chirurgischen Sanierung notwendig (I-C).

Der postinfarzielle Septumdefekt (VSD) tritt innerhalb der ersten Woche bei 1–2% aller Infarktpatienten auf und hat ohne chirurgische oder in Einzelfällen interventionelle Therapie durch Schirmchenimplantation eine Einjahressterblichkeit von über 90%. Die Diagnose wird durch ein neues systolisches Herzgeräusch und durch die Echokardiographie gestellt. Neben pharmakologischen Therapieversuchen mit Vasodilatoren ist die IABP insbesondere bei Schockzuständen als Kreislaufunterstützung das effektivste Therapieverfahren bis zur notfallmäßigen Operation (I-C). Die Krankenhaussterblichkeit des postinfarziellen VSD liegt zwischen 25 und 60%.

Die Entwicklung einer akuten Mitralklappeninsuffizienz ist nach Myokardinfarkt eher häufig und beruht auf folgenden Mechanismen:

- Dilatation des Mitralklappenrings aufgrund der postinfarziellen rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion,
- Papillarmuskeldysfunktion, insbesondere beim Hinterwandinfarkt und
- Papillarmuskelabriss.

Bei höhergradiger Mitralsuffizienz kommt es zum kardiogenen Schock mit Lungenödem. Bei Papillarmuskelabriss kommt therapeutisch nur eine sofortige Mitralklappenersatz- oder eine Rekonstruktionsoperation infrage (I-C). Präoperativ ist der Einsatz der IABP oder anderer Herzunterstützungssysteme zur Kreislaufstabilisierung (Linksherzbypass) zu empfehlen.

2.6.4 Postinfarktphase

Bei unkompliziertem Herzinfarkt mit erfolgreicher Reperfusion reicht eine Überwachung mit Monitormöglichkeit über 48 h. Bettruhe ist für die ersten 24 h zu empfehlen. Bei Komplikationen, insbesondere Rhythmusstörungen, kann eine längere Überwachungszeit und Bettruhe notwendig werden. Nach Verlegung von der Intensivstation (»intermediate care«) kann rasch eine vollständige Mobilisierung erfolgen. Eine Entlassung ist beim unkomplizierten Infarkt frühestens nach 4–5 Tagen zu empfehlen (I-C). Nach erfolgreicher medikamentöser Fibrinolyse ist vor Entlassung die Indikation zur Koronarangiographie zu prüfen. Bei Ischämienachweis oder typischer Postinfarkt-angina sollte eine invasive Abklärung erfolgen (I-B). Verschiedene ältere Analysen haben gezeigt, dass Patienten mit offener Infarktarterie eine bessere Prognose haben. Aktuelle Studien zeigen dagegen, dass die elektive PCI eines verschlossenen Infarktgefäßes 1–28 Tage nach Myokardinfarkt beim stabilen Patienten nicht zu einer Verbesserung der Prognose im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie führt und keine bessere Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bedingt (I-B; Hochmann et al. 2006). Eine Rehabilitation ist nicht bei allen Patienten erforderlich. Die Indikation zu einer ambulanten oder stationären Reha-

bilitationsmaßnahme ist individuell nach Infarktgröße, Folgeschäden oder Reanimationsmaßnahmen sowie Risikokonstellation zu stellen (I-C).

Komplikationen der Postinfarktphase

Postinfarktperikarditis. Eine Perikarditis tritt typischerweise innerhalb der ersten Woche nach dem Infarkt ereignis auf und ist prognostisch ungünstig. Differenzialdiagnostisch ist ein Reinfarkt auszuschließen. Für eine Perikarditis sprechen der lage- und atemabhängige Schmerz und der Auskultationsbefund eines Perikardreibens. Im EKG finden sich häufig ubiquitäre ST-Strecken-Hebungen, konkavförmig aus dem aufsteigenden Schenkel der S-Zacke.

! Cave

Zur Behandlung sollte zuerst die ASS-Dosierung erhöht werden, NSAID und Steroide sind zurückhaltend einzusetzen (I-C).

Ein Perikarderguss ist selten; ein hämorrhagischer Perikarderguss kann im Rahmen der Antikoagulation auftreten. Eine Perikardpunktion ist nur bei echokardiographisch erwiesener hämodynamischer Relevanz des Perikardergusses notwendig.

Linksventrikuläre Thromben. Echokardiographisch lassen sich bei bis zu 20% der Patienten insbesondere nach großem Vorderwandinfarkt linksventrikuläre wandständige Thromben dokumentieren. Das Embolierisiko ist gering, sofern keine mobilen Anteile vorliegen. Die Gabe von Fibrinolytika kann Embolien auslösen. Deshalb ist therapeutisch eine Antikoagulation mit Heparin und ein Überlappen mit oraler Antikoagulation über 3–6 Monate vorzuziehen (I-C).

Ventrikuläre Arrhythmien. Ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern nach dem zweiten Infarkttag sind meist Ausdruck einer ausgedehnten Infarzierung und prognostisch ungünstig. Diese Ereignisse erfordern weitere invasive Abklärung der Koronar anatomie und ggf. Revaskularisation (I-C). Außerdem ist die Indikation zur ICD-Versorgung zu prüfen.

2.7 Risikostratifikation und präventive Maßnahmen

Präventivmedizinische Bemühungen müssen sich zunächst auf die Risikofaktoren konzentrieren, deren Beeinflussung zu einer eindeutigen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt (z. B. Rauchen oder arterielle Hypertonie). Kardiovaskuläre Risikofaktoren existieren nicht unabhängig voneinander, sondern verstärken sich synergistisch und erhöhen das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich und ohne erkennbaren Schwelleneffekt. Zur Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos ist es daher nicht ausreichend, einzelne Risikofaktoren zu analysieren. Es müssen vielmehr Methoden angewandt werden, die der Vielzahl der Risikofaktoren Rechnung tragen und die das individuelle Risiko als kontinuierliche Größe quantifizieren. Erst nach Definition des individuellen Risikos kann ein individueller Therapieplan (Modifikation der Risikofaktoren) erarbeitet werden. Eine solche integrative Sicht wird durch Scoresysteme ermöglicht, die eine rasche Abschätzung des individuellen Risikos gewährleisten. Zur Abschätzung des individuellen Risikos wurden verschiedene Bewertungssysteme entwickelt, die regionale und bevölkerungsspezifische Besonderheiten berücksichtigen und auf Daten von

Einwohnern der entsprechenden Gebiete basieren: Framingham-Score, ESC-SCORE, Procama-Score und New Zealand Score (■ Abb. 2.32).

2.7.1 Instrumente zur Risikostratifizierung bei Patienten ohne bekannte koronare Herzkrankheit

Framingham-Score. Die genannten Score-Systeme ziehen z. T. unterschiedliche Risikofaktoren heran und gewichten sie differenziert. Der Framingham-Score basiert auf Daten von ca. 5000 Einwohnern von Framingham im US-Bundesstaat Massachusetts. Er schätzt das kardiovaskuläre Risiko auf der Basis von Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterinwert, HDL-Cholesterinwert, systolischem Blutdruck, Raucherstatus, Diabetesstatus und den EKG-Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie (■ Abb. 2.32). Der Framingham-Score beurteilt die individuelle kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität: Als Hochrisikopatienten werden solche mit einem Ereignisrisiko >20% pro 10 Jahre definiert.

➤ Die Übertragbarkeit der Daten auf die deutsche Bevölkerung gilt als eingeschränkt.

ESC-SCORE. Da die Risikofunktionen der Framingham-Studie nicht uneingeschränkt auf europäische Länder übertragbar sind und z. B. in Deutschland zu einer Überschätzung des KHK-Risikos für Männer und Frauen um ca. 50–100% führten, wurde ein europäisches Scoresystem etabliert, das die regionale Variabilität der KHK-Risiken in den einzelnen europäischen Ländern berücksichtigt. Es wurden zunächst getrennte Risikotabellen für europäische Regionen mit hohem oder niedrigem Grundrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelt, die in ein computerbasiertes Programm zur Betreuung von Risikopatienten in einem bestimmten Land bzw. einer bestimmten Region integriert werden sollen (HEART-SCORE-Programm). Der ESC-SCORE basiert auf Daten von ca. 205.000 Menschen (Beobachtungszeit 2,7 Mio. Personenjahre, in denen 7934 tödliche kardiovaskuläre Ereignisse eintraten) aus ganz Europa und schätzt auf der Basis von Alter, Geschlecht, Gesamt-Cholesterin-Wert, HDL-Cholesterin-Wert, systolischem Blutdruck und Raucherstatus die Wahrscheinlichkeit ab, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu versterben (■ Abb. 2.32). Er beurteilt somit die kardiovaskuläre Letalität: Als Hochrisikopatienten werden solche mit einem Sterblichkeitsrisiko >5% pro 10 Jahre definiert. Seit Kurzem ist aus dem SCORE-Projekt eine spezielle Tabelle zur Risikostratifikation der deutschen Bevölkerung – SCORE-Deutschland – verfügbar. Verglichen mit anderen Risikotabellen (Framingham, PROCAM, s. unten) bietet der ESC-SCORE den Vorteil, dass er nicht nur das Risiko für die koronare Sterblichkeit, sondern auch für andere vaskulär bedingte Todesfälle (Schlaganfall, pAVK) abschätzt. Darüber hinaus gilt er im Gegensatz zum PROCAM-Score auch für Frauen.

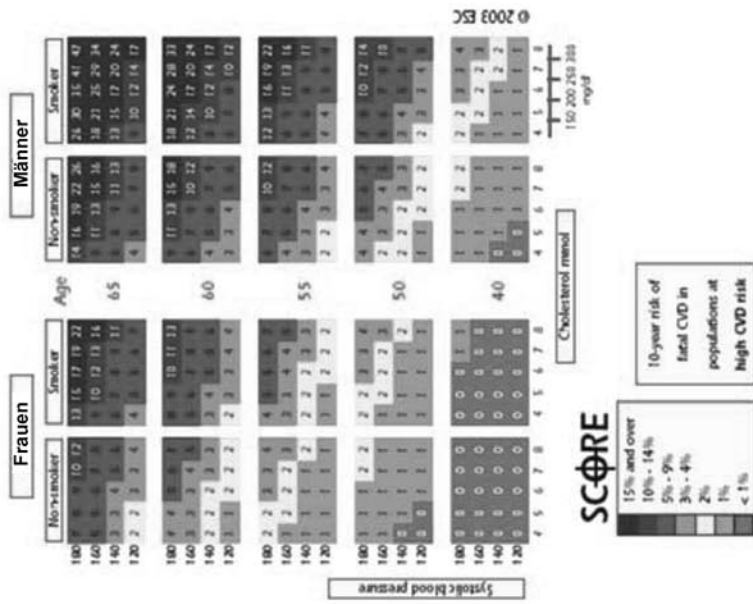
➤ Ein Nachteil des ESC-SCORE besteht darin, dass die Risiken für nichttödlich verlaufende Herz-Kreislauf-Erkrankungen unberücksichtigt bleiben.

PROCAM-Score. Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos speziell in Deutschland wurde der Procama-Score entwickelt und

Framingham

Alter und Punkte (Frauen)	Alter und Punkte (Männer)	HDL Cholesterin (mg/dL) und Punkte	Gesamt-Cholesterin (mg/dL) und Punkte	Systolischer Blutdruck (mmHg) und Punkte	Andere Punkte
30	-12	30	130 bis 159	90 bis 119	Raucher 4
31	-11	31	160 bis 189	120 bis 139	Diabetes 3
32	-9	32	190 bis 239	140 bis 159	Diabetes (Males) 5
33	-8	33	240 bis 289	160 bis 179	EKG LVH 9
34	-6	34	290 bis 339	180 bis 199	
35	-5	35	340 bis 389	200 bis 239	
36	-4	36	390 bis 439	240 bis 279	
37	-3	37	440 bis 479	280 bis 299	
38	-2	38	480 bis 519	300 bis 319	
39	-1	39	520 bis 569	320 bis 339	
40	0	40	570 bis 619	340 bis 359	
41	1	41	620 bis 669	360 bis 379	
42 bis 43	2	42 bis 43	670 bis 719	380 bis 399	
44	3	44	720 bis 769	400 bis 419	
45 bis 46	4	45 bis 46	770 bis 819	420 bis 439	
47 bis 48	5	47 bis 48	820 bis 869	440 bis 459	
49 bis 50	6	49 bis 50	870 bis 919	460 bis 479	
51 bis 52	7	51 bis 52	920 bis 969	480 bis 499	
53 bis 54	8	53 bis 54	970 bis 1019	500 bis 519	
55 bis 56	9	55 bis 56	1020 bis 1069	520 bis 539	
57 bis 58	10	57 bis 58	1070 bis 1119	540 bis 559	
59 bis 60	11	59 bis 60	1120 bis 1169	560 bis 579	
61 bis 62	12	61 bis 62	1170 bis 1219	580 bis 599	
63 bis 64	13	63 bis 64	1220 bis 1269	600 bis 619	
65 bis 66	14	65 bis 66	1270 bis 1319	620 bis 639	
67 bis 68	15	67 bis 68	1320 bis 1369	640 bis 659	
69 bis 70	16	69 bis 70	1370 bis 1419	660 bis 679	
71 bis 72	17	71 bis 72	1420 bis 1469	680 bis 699	
73 bis 74	18	73 bis 74	1470 bis 1519	700 bis 719	
75 bis 76	19	75 bis 76	1520 bis 1569	720 bis 739	

ESC SCORE



PROCAM

Alter	LDL-Cholesterin		
	mg/dl	mmol/L	
35-39	<100	<2,69	0
40-44	100-129	2,69-3,36	5
45-49	130-159	3,37-4,13	10
50-54	160-189	4,14-4,91	14
55-59	≥200	≥4,92	20

HDL-Cholesterin	Triglyzeride		
	mg/dl	mmol/L	
<35	<0,91	<1,14	0
25-44	0,91-1,16	1,14-1,70	2
45-64	1,17-1,41	1,71-2,27	3
≥65	≥1,42	≥2,28	4

Zigarettenkonsum (Jahr)		Diabetes mellitus	
Ja	8	Ja	6
Nein	0	Nein	0

Herzinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei Verwandtem 1. Grades		Systolischer Blutdruck (mmHg)	
Ja	4	<120	0
Nein	0	121-129	2
		130-139	3
		140-159	5
		≥160	8

Abb. 2.32. Risiko-Scores

validiert (■ Abb. 2.32). Er basiert auf Daten von ca. 5000 Industriearbeitern aus Münster und ermittelt das individuelle Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf der Basis von Alter, LDL-Cholesterin-Wert, HDL-Cholesterin-Wert, Triglyzeriden, systolischem Blutdruck, Raucherstatus, Diabetesstatus und der Familienanamnese.

- Zu beachten ist, dass der Procam-Score für die Risiko-Abschätzung von Männern ohne KHK entwickelt wurde.

Da nur wenige kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen dokumentiert wurden, ist die Übertragbarkeit des Procam-Scores auf Frauen nur sehr eingeschränkt möglich. Für Frauen nach den Wechseljahren (Alter 45–65 Jahre) wird näherungsweise angenommen, dass das Risiko etwa ein Viertel des Risikos eines gleichaltrigen Mannes beträgt. Im Gegensatz zum ESC-SCORE, der ausschließlich die Wahrscheinlichkeit für die kardiale Sterblichkeit ermittelt, lässt sich anhand des Procam-Score auch das individuelle Risiko für nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt) voraussagen. Der Procam-Score kann im Internet unter <http://www.chd-task-force.de> ermittelt werden.

New Zealand Score. Der New Zealand Score hat in Europa keine wesentliche Bedeutung und soll daher hier nicht näher erläutert werden.

Alle genannten »Risk-score-Systeme« bedienen sich ausschließlich der »konventionellen Risikofaktoren« und dienen der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der **Primärprävention**. Patienten mit bereits manifester KHK, pAVK oder zerebraler Atherosklerose [sowie auch Patienten mit Diabetes mellitus (»KHK-Äquivalent«)] müssen im Rahmen der **Sekundärprävention** therapeutischen Maßnahmen durchgeführt werden und bedürfen daher keiner Ermittlung des Gesamtrisikos. Gleiches gilt für Patienten mit exzessiv ausgebildeten singulären Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypercholesterinämie). Zur primären Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Risikotabellen in der klinischen Praxis – trotz gewisser Einschränkungen – ein wichtiges Hilfsmittel für die Ermittlung des individuellen Risikos.

Übersteigt das ermittelte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Tod einen Schwellenwert von 2% pro Jahr (Framingham, PROCAM) bzw. ist das Risiko für den kardiovaskulären Tod $\geq 0,5\%$ pro Jahr (ESC-SCORE), sollten die Patienten primärpräventiven Maßnahmen (Modifikation des Lebensstils, konsequente Reduktion der Risikofaktoren, medikamentöse Therapie) durchgeführt werden, da für diese Patienten ein präventiver Nutzen belegt ist.

2.7.2 Risikostratifizierung bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit

Bei Patienten mit bekannter KHK erfolgt die Risikostratifizierung anhand der Anzahl und des Ausmaßes stattgehabter kardiovaskulärer Ereignisse, der Beeinträchtigung der myokardialen Pumpfunktion und der Ausprägung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine Sekundärprävention unter Einbeziehung von Lebensstiländerungen und medikamentöser Maßnahmen wird für alle Patienten mit bekannter KHK empfohlen. Bei pektanginösen Beschwerden und/oder positivem Ischämienachweis ist eine invasive Diagnostik und ggf. Therapie angezeigt.

2.7.3 Primärprävention der koronaren Herzkrankheit

Der Stellenwert der Primärprävention der KHK ist umstritten und hängt von dem individuellen Risiko ab (zur Risikoabschätzung ► Abschn. 2.7.1). Die »number needed to treat« (NNT) liegt für die einzelnen präventiven Maßnahmen wesentlich höher als bei der Sekundärprävention. Grundsätzlich muss der Nutzen das potenzielle Risiko übersteigen. Dies ist meist gegeben, wenn das ermittelte Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Tod bei mehr als 2% pro Jahr (Framingham, PROCAM) bzw. das Risiko für den kardiovaskulären Tod bei mehr als 0,5% pro Jahr (ESC-SCORE) liegt. Diese Patienten sollten primärpräventiven Maßnahmen (Modifikation des Lebensstils, konsequente Reduktion der Risikofaktoren, medikamentöse Therapie) durchgeführt werden, da für diese Patienten ein präventiver Nutzen belegt ist. Dies gilt beispielsweise für die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder eine Statintherapie.

2.7.4 Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit

Bei allen Patienten mit bekannter KHK, stattgehabtem Myokardinfarkt sowie Zustand nach PCI oder Bypassoperation sind sekundärpräventive Maßnahmen angezeigt. Dies gilt auch für Diabetiker ohne nachgewiesene KHK, da sie das gleiche Myokardinfarktrisiko aufweisen wie Patienten, die bereits einen Infarkt erlitten haben (KHK-Äquivalent). Um dem Fortschreiten der atherosklerotischen Gefäßveränderungen entgegenzuwirken, ist eine konsequente medikamentöse Einstellung der Risikofaktoren, insbesondere des Blutdrucks (Zielwert $<140/90$ mmHg, bei Diabetikern $<130/85$ mmHg), des LDL-Cholesterin-Werts [Zielwert <100 mg/dl ($<2,6$ mmol/l); optional <70 mg/dl ($<1,8$ mmol/l)] und – bei Diabetikern – des Blutzuckers bzw. HbA_{1c}-Werts (Zielwert $<7\%$) anzustreben. Der Blutdruck sollte primär mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Diuretikum plus ACE-Hemmer und/oder β -Blocker eingestellt werden. Das LDL-Cholesterin kann durch CSE-Hemmer (Statine) meist suffizient gesenkt werden. Positiver Nebeneffekt der Statintherapie ist eine entzündungshemmende und gefäßprotektive Wirkung durch die »pleiotropen Effekte« der Statine. Auch für ACE-Hemmer konnten gefäßschützende Effekte gezeigt werden. Neuere Studien zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko auch mit einem LDL-Wert von <100 mg/dl ($<2,6$ mmol/l) nicht maximal gesenkt wird. Es wird daher als optionales Therapieziel ein LDL-Wert von <70 mg/dl ($<1,8$ mmol/l) angegeben. Jedoch sollte eine Reduktion um mindestens 30–40% angestrebt werden. Um der Thrombenbildung entgegenzuwirken, ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS (100 mg) eine etablierte Maßnahme bei Patienten mit nachgewiesener KHK.

2.7.5 Kardiologische Rehabilitation

Die Rehabilitation nach einem Herzinfarkt beginnt bereits mit der Frühmobilisation auf der Intensivstation (Phase I nach WHO) und findet in der Phase II entweder ambulant oder stationär als sog. Anschlussheilbehandlung (AHB) bzw. Anschlussrehabilitation (AR), die sich unmittelbar an die stationäre Akutbe-

handlung anschließen sollte, ihre Fortsetzung. Als Phase III wird die lebenslange Nachsorge bzw. Betreuung durch niedergelassene Ärzte sowie im Rahmen von ambulanten Herzgruppen (Koronarsportgruppe) bezeichnet.

Bezüglich der körperlichen Belastbarkeit nach einem Myokardinfarkt herrscht oft große Verunsicherung.

- Neben der medikamentösen Therapie ist es wichtig, dass die betroffenen Patienten über Charakter und Prognose ihrer Erkrankung informiert werden und bezüglich ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit und einer möglichen Gefährdung durch Alltagsbelastungen eine ausreichende Sicherheit erlangen.

Während die Maßnahmen zur Sekundärprävention der KHK für alle Patienten mit Myokardinfarkt gelten, richten sich die Empfehlungen zu körperlicher Aktivität und Training in jedem Einzelfall nach dem Ausmaß der Herzmuskelschädigung und der individuellen Leistungsfähigkeit.

Nach einem STEMI und nach einer Bypassoperation senken Rehabilitationsprogramme die Letalität und verbessern die Langzeitprognose. Darüber hinaus können das kardiovaskuläre Risikoprofil, die körperliche Belastbarkeit, die Lebensqualität und die berufliche Wiedereingliederung positiv beeinflusst werden. Interdisziplinäre Rehabilitationsmaßnahmen dienen u. a. dazu, die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit zu erfassen, um den Patienten bezüglich seiner Leistungsgrenzen zu beraten und mit einem individuell wohl dosierten körperlichen Training zu beginnen. Nach einem unkomplizierten Herzinfarkt ist bei stabilen Patienten Spaziergehen sofort möglich, normale tägliche körperliche Aktivitäten (Treppensteigen, Büroarbeit, Autofahren) können nach einer Woche ausgeführt werden. Ebenso kann sexuelle Aktivität innerhalb weniger Wochen wieder aufgenommen werden, wenn keine Anzeichen für eine persistierende Minderdurchblutung des Herzmuskels bestehen (normales Belastungs-EKG). Ist der Patient weiterhin stabil und über 2–3 Wochen beschwerdefrei, so können auch Flugreisen wieder angetreten werden. Vorsicht ist hingegen bei Patienten mit ausgeprägter Luftnot oder solchen, die zu komplexen Rhythmusstörungen neigen, geboten.

Körperliches Training im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen dient im wesentlichen 2 Zielen:

- Der Patienten mit weitgehend erhaltener Pumpfunktion des Herzens soll lernen, wie er durch regelmäßige körperliche Aktivität seine Fitness steigern, sein Körpergewicht kontrollieren/reduzieren und somit auch das Ausmaß der vaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes, Dyslipoproteinämie) vermindern kann.
- Bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion hat individuell dosiertes (Pulsfrequenz bzw. Herzfrequenzreserve) körperliches Training außerdem zum Ziel, eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und damit eine Steigerung der individuellen Leistungsfähigkeit herbeizuführen.

- Hinsichtlich der körperlichen Betätigung bei Herzinsuffizienz gilt, dass insbesondere Ausdauertraining (z. B. Laufen, Schwimmen, Aerobic) zu empfehlen ist, während anstrengendes körperliches Training (z. B. Krafttraining; isometrische Belastung) nicht empfohlen werden kann. Durch diese Maßnahmen lässt sich eine Verbesserung der Durchblutung des Herzmuskels und wahrscheinlich auch eine Verbesserung der Überlebensrate erzielen.

2.7.6 Koronarsport

Zur dauerhaften Fortsetzung eines kontrollierten, regelmäßigen Trainings ist die Teilnahme an ambulanten Herzgruppen bzw. »Koronarsportgruppen« zu empfehlen, von denen in Deutschland derzeit etwa 5000 existieren. Je nach individueller Leistungsfähigkeit erfolgt eine Einteilung in Trainings- (>1 W/kgKG) oder Übungsgruppen (<1 W/kgKG). Das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen ist bei dosiertem und kontrolliertem Training sehr gering. Mindestvoraussetzung zur Aufnahme in eine Herzsportgruppe ist jedoch eine Belastbarkeit von $0,3$ W/kgKG. Neben der Förderung eines regelmäßigen körperlichen Trainings und der Reduktion des kardiovaskulären Risikoprofils durch geeignete Lebensstiländerungen sollte eine kontinuierliche und individuelle Beratung hinsichtlich der Maßnahmen zur Sekundärprävention erfolgen.

Literatur

- American Heart Association (2005) 2005 Heart and stroke statistical update. American Heart Association, Dallas, Texas. <http://www.americanheart.org/statistics/othercvd.htm> 1
- Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71–86
- Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al. (2006) Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477–1488.
- Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. (2007) Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 115: 1634–1642
- Antmann ME, Hand M, Armstrong PW et al. (2008) 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 51: 210–257
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators (2006) Primary vs. tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 367: 569–578
- Baer FM (2007) Stress-ECG is adequate to detect myocardial ischemia: when are additional diagnostic tests needed? *Dtsch Med Wochenschr* 39: 2026–2030
- Baer FM, Erdmann E (2007) Duale Thrombozytenaggregationshemmung bei koronarer Stent-Implantation – Was ist gesichert? *Dtsch Med Wochenschr* 23: 1275–1280
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndroms. *Eur Heart J* 28: 1598–1660
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. (2006) Clopidogrel and aspirin vs. aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 354: 1706–1717
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. for the COURAGE Trial Research Group (2007) Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 35: 1503–1516
- Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ et al. (2002) Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 359: 189–198
- Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 366: 1607–1621
- Chieffo A, Park SJ, Meliga E, Sheiban I, Lee MS, Latib A, Kim YH, Valgimigli M, Sillano D, Magni V, Carlino M, Michev I, Lee CW, Hong MK, Park SW, Moretti C, Bonizzoni E, Sangiorgi GM, Tobis J, Serruys PW, Colombo A:

- Late and Very Late Stent Thrombosis Following Drug Eluting Stent Implantation in Unprotected Left Main Coronary Artery: A Multicenter Registry. *Eur Heart J* 2008; 29: 2108–2115
- Collet JP, Montalescot G, May M et al. (2006) Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 48: 1326–1335
- Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92: 501–521
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. for the PROactive investigators (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289
- European Society of Cardiology (1997) Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 18: 394–413
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. (2004) Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 292: 45–54
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2006) Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27: 1341–1381
- Gauri AJ, Raxwal VK, Roux L (2001) Effects of chronotropic incompetence and beta-blocker use on the exercise treadmill test in men. *Am Heart J* 142: 136–141
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. (2002a) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002. http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update_index.htm
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT et al. (2002b) ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 106: 1883–1892
- Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R et al. (2007) Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 28: 1566–1573
- Hamm CW (2004a) Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: Akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiol* 93: 72–90
- Hamm CW (2004b) Leitlinien: akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93: 324–341
- Hannan EL, Racz MJ, Walford G et al. (2005) Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting vs. stent implantation. *N Engl J Med* 352: 2174–2183
- Hannan EL, Wu C, Walford G et al. (2008) Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel disease. *N Engl J Med* 358: 331–341
- Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. for the SHOCK Investigators (2000) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36: 1063–1070
- Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. (2006) Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 355: 2395–2407
- Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN et al. (2006) Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD004815
- Janssens S, Dubois C, Bogaert J et al. (2006) Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 367: 113–121
- Jennings RB; Reimer KA (1983) Factors involved in salvaging ischemic myocardium: effect of reperfusion of arterial blood. *Circulation* 68: 125–36
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2006) Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 367: 579–588
- Lauer MS (2002) Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 346:1468–1474
- Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420: 868–874
- Libby P, Theroux P (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111: 3481–3488
- Marx N, Wöhrle J, Nusser T et al. (2005) Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 112: 2792–2798
- Naik H, White AJ, Chakravarty T, Forrester J, Fontana G, Kar S, Shah PK, Weiss RE, Makkar R: A Meta-Analysis of 3,773 Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention or Surgery for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis. *JACC Interv* 2009; 2: 739–47
- Nallamothu BK, Wang Y, Magid DJ et al. (2006) Relation between hospital specialization with primary percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. *Circulation* 113: 222–229
- Nickenig G (2002) Central role of the AT1-receptor in atherosclerosis. *J Hum Hypertens* 16: S26–S33
- OASIS-2 Investigators (1999) Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 353: 429–438
- Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M (2004) Kardiogener Schock. Pathomechanismen, klinischer Verlauf, therapeutische Ansätze und Perspektiven. *Internist* 45: 284–295
- Rosenkranz S, Schneider CA (2006) Relative Wertigkeit und Nutzen der Beeinflussung einzelner Risikofaktoren. In: Rosenkranz S, Schneider CA, Erdmann E (Hrsg) Prävention atherosklerotischer Erkrankungen, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 43–55
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. (2005a) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352: 1179–1189
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. (2005b) Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 294: 1224–1232
- Sabik JF, Lytle BW (2008) Coronary bypass surgery. In: Fuster V, O'Rourke R, Walsh RA, Poole-Wilson P (eds) *Hurst's The Heart*, 12th edn. McGraw Hill, New York, pp 1504–1518
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. (2006) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 355: 2113–2124
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MM, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW for the SYNTAX Investigators: Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *NEJM* 2009; 360(10): 961–72
- Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG et al. (2005) Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 111: 472–479
- Silber S, Borggreffe M, Böhm M et al. (2007) Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Kardiologie* 1: 84–111

- Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. (2006a) ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American College of Cardiology <http://www.acc.org/qualityand-science/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf>
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN et al. (2006b) AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 47: 2130–2139
- Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. (2006) Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 355: 2203–2216
- Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. (2002) Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 106: 1913–1918
- Weiner RB, O'Donoghue M (2007) Thienopyridines and the management of ST-segment elevation myocardial infarction. *Acute Coronary Syndromes* 8: 42–48
- Winter RJ de, Windhausen F, Cornel JH et al. (2005) Early invasive vs. selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 353: 1095–1104
- Wollert KC, Meyer GP, Lotz J et al. (2004) Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 364:141–148
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342: 145–153
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345: 494–502
- Zimmerman J, Fromm R, Meyer D et al. (1999) Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation* 99: 1671–1677

Rhythmusstörungen des Herzens

U. C. Hoppe

- 3.1 Elektrophysiologische Grundlagen – 73**
 - 3.1.1 Physiologie der Erregungsbildung und -ausbreitung – 73
 - 3.1.2 Pathophysiologie der Arrhythmieentstehung – 74
 - 3.2 Prinzipien der Therapie – 77**
 - 3.2.1 Pharmakotherapie – 77
 - 3.2.2 Elektrische Kardioversion/Defibrillation – 78
 - 3.2.3 Invasive elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation – 78
 - 3.2.4 Chirurgische Therapie – 80
 - 3.2.5 Schrittmachertherapie – 81
 - 3.2.6 Implantierbare Kardioverterdefibrillatoren – 83
 - 3.3 Bradykarde Rhythmusstörungen – 84**
 - 3.3.1 Sinusknotendysfunktion – 84
 - 3.3.2 Karotissinussyndrom – 86
 - 3.3.3 Atrioventrikuläre Blockbilder – 87
 - 3.3.4 Intraventrikuläre Leitungsverzögerung – 90
 - 3.3.5 Bradyarrhythmia absoluta – 91
 - 3.4 Supraventrikuläre Tachykardien – 91**
 - 3.4.1 Sinustachyarrhythmien – 92
 - 3.4.2 Atriale Extrasystolie/Fokal atriale Tachykardie – 93
 - 3.4.3 AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT) – 94
 - 3.4.4 AV-junktionale Tachykardie – 96
 - 3.4.5 WPW-Syndrom/AV-Reentrytachykardie (AVRT) – 96
 - 3.4.6 Atriale Makro-Reentrytachykardie – 99
 - 3.4.7 Vorhofflimmern – 100
 - 3.5 Ventrikuläre Tachykardien (VT)/plötzlicher Herztod – 103**
 - 3.5.1 Klassifikation – 103
 - 3.5.2 Epidemiologie und Pathophysiologie – 103
 - 3.5.3 Klinische Präsentation – 105
 - 3.5.4 Diagnostik – 105
 - 3.5.5 Akutes Management – 107
 - 3.5.6 Langzeittherapie – 107
- Literatur/Leitlinien – 110**



Physiologischerweise ist die spontane Schrittmacherfunktion im Sinusknoten lokalisiert. Der Sinusknoten befindet sich im Bereich des Sulcus terminalis an der Mündungsstelle der V. cava superior in den rechten Vorhof. Die Blutversorgung erfolgt bei 55–60% der Patienten über die rechte Herzkranzarterie. Histologisch sind neben atrialen Muskelzellen und Transitionalzellen spezielle nodale Zellen (auch Pacemaker-Zellen genannt) im Sinusknoten nachweisbar. Diese »P-Zellen« stellen die eigentlichen Impulsgeber dar. Zum AV-Knoten erfolgt die Erregungsausbreitung über drei internodale Leitungsbahnen, zum linken Vorhof über das Bachmannsche Bündel.

3.1 Elektrophysiologische Grundlagen

3.1.1 Physiologie der Erregungsbildung und -ausbreitung

Anatomie

Der AV-Knoten liegt direkt subendokardial an der Spitze des Koch-Dreiecks. Bei 85–90% der Menschen wird der AV-Knoten arteriell durch Seitenäste der rechten Herzkranzarterie versorgt. Distal geht der AV-Knoten in das His-Bündel über. Das His-Bündel teilt sich weiter in einen rechten Tawara-Schenkel sowie einen linken Tawara-Schenkel mit einem links-anterioren und links-posterioren Bündel auf. Diese Anatomie ist beim Menschen variabel. Trotzdem erscheint aus klinischer und elektrophysiologischer Sicht das Konzept dieses trifaszikulären Systems hilfreich. Die Purkinje-Fasern stellen den Übergang zwischen dem spezifischen Reizleitungssystem und dem ventrikulären Arbeitsmyokard dar.

Der Sinusknoten wie auch der AV-Knoten und das His-Bündel werden von einem dichten cholinergen und adrenergen neuronalen Netz innerviert. Eine sympathische Stimulation führt zu einer beschleunigten Depolarisation der Sinusknotenzellen, zu einer Beschleunigung der Erregungsleitung (positiv-chronotrop) sowie einer Verkürzung der Refraktärzeit. Eine vagale Aktivierung hat den entgegengesetzten Effekt.

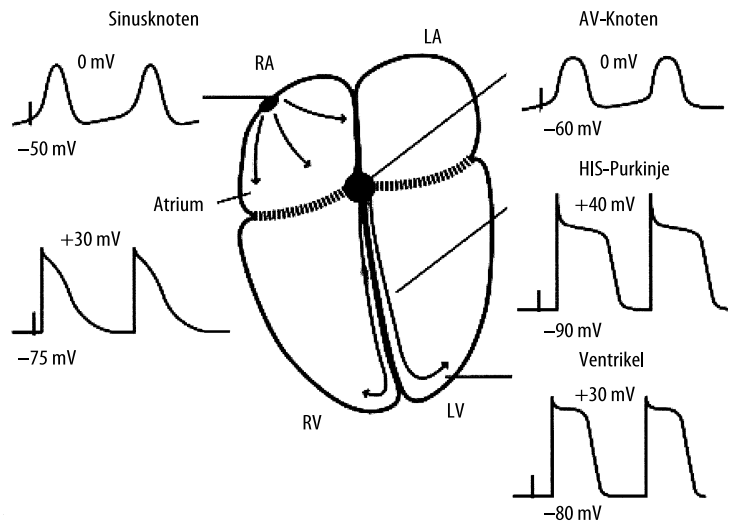
- ☛ Charakteristischerweise führt eine vagale Reizung bei gleichzeitiger Hintergrundaktivierung des sympathischen Systems zu einer verstärkten Reduktion der Sinusknotenfrequenz (akzentuierter Antagonismus).

Aktionspotenzial

Auf zellulärer Ebene basiert die elektrische Erregung des Herzens auf Ionenströmen durch die Zellmembran der Kardiomyozyten. Ein elektrischer Stimulus, der einen bestimmten Schwellenwert erreicht, initiiert in erregbarem Gewebe ein Aktionspotenzial, das durch eine schnelle Depolarisation und nachfolgende Repolarisation gekennzeichnet ist. Eine enge Balance verschiedener Ionenströme, die durch spezielle Ionenkanäle und Ionenpumpen fließen, ist die Grundlage des kardialen Aktionspotenzials. Das Aktionspotenzial wird von Zelle zu Zelle weitergeleitet. Die Morphologie des Aktionspotenzials variiert in verschiedenen Regionen des Herzens (■ Abb. 3.1).

Das Aktionspotenzial wird in fünf Phasen unterteilt: Phase 0 rasche Depolarisation, Phase 1 frühe schnelle Repolarisation, Phase 2 Plateau, Phase 3 späte Repolarisation und Phase 4 Ruhemembranpotential und diastolische Depolarisation. Während jeder Phase besteht eine variierende Leitfähigkeit für eines oder mehrere Ionen (■ Tab. 3.1).

■ **Abb. 3.1.** Schematische Darstellung der verschiedenen Aktionspotenzialmorphologien in unterschiedlichen Regionen des Herzens



■ **Tab. 3.1.** Phasen des Aktionspotenzials

Phase	Funktion	Ionenströme (Ionenkanal)
0	schnelle Depolarisation	schnelle Na^+ -Ionen einwärtsströme: I_{Na} ($\text{Na}_v1.5$)
1	frühe oder schnelle Repolarisation	transiente K^+ -Ionen auswärtsströme: I_{to} ($\text{K}_v4.3$, $\text{Kv}1.x$, KChIP2)
2	Plateauphase (elektro-mechanische Kopplung)	L-Typ Ca^{2+} -Ionen einwärtsströme: $I_{\text{Ca,L}}$ ($\text{Ca}_v1.2$); Na^+ - Ca^{2+} -Austauscherströme: $I_{\text{Ca-Na}}$ (NCX1)
3	späte oder terminale Repolarisation	verzögerte K^+ -Ionen auswärtsströme: I_{Ks} (slow) ($\text{K}_v\text{LQT1}$ plus MinK), I_{Kr} (rapid) (hERG plus MiRP1)
4	Ruhepotenzial bzw. langsame diastolische Depolarisation	einwärtsgleichrichtende K^+ -Ionenströme: I_{K1} ($\text{Kir}2.x$); Schrittmacherströme: I_f (HCN)

Erregungsfortleitung

Die elektrische Erregung wird im Herzen von einer Zelle zur nächsten übertragen. Die Depolarisation einer Zelle erfolgt dabei nach dem »Alles-oder-Nichts-Prinzip«, d. h. bei einem Impuls, der einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, wird in einer Zelle ein Aktionspotenzial initiiert, bei unterschwelligem Impuls nicht. Die Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit ist von diesem Schwellenpotenzial, der Aktionspotenzialamplitude und der Geschwindigkeit der Depolarisation abhängig. Darüber hinaus spielt der Zell-Zell-Kontakt (über sog. Gap-Junctions) bei der Erregungsfortleitung eine wesentliche Rolle.

3.1.2 Pathophysiologie der Arrhythmieentstehung

Herzrhythmusstörungen können durch verschiedene Pathomechanismen verursacht werden. Bei strukturellen Herzerkrankungen wie zum Beispiel der Herzinsuffizienz oder dem Postinfarktstadium liegt oft eine Kombination mehrerer Mechanismen der Arrhythmogenese zugrunde. Auf zellulärer Ebene unterscheidet man eine Störung der

- Erregungsbildung, gestörte Automatie,
- Erregungsrückbildung, getriggerte Aktivität und
- Erregungsausbreitung mit kreisenden Erregungen (Reentry-Mechanismen) sowie Leitungsblockierungen.

Gestörte Automatie

Physiologischerweise besteht die höchste Automatie im Sinusknoten. Bei einer Abnahme der Sinusknotenfrequenz können sekundäre Schrittmacherzellen eine Ersatzschrittmacherfunktion übernehmen. In diesem Fall spricht man von einer *normalen ektopten Automatie*, die keine pathologische Bedeutung hat. Auch eine vermehrte Sympathikusaktivierung kann zu einer erhöhten Automatie sekundärer Schrittmacherzellen, wie z. B. einer erhöhten junctionalen Automatie jugendlicher führen.

Eine *abnorme Automatie* liegt vor, wenn Zellen, die sonst keine Schrittmacherfunktion haben, spontan depolarisieren. Der Pathomechanismus ist nicht vollständig geklärt. Nach bisherigen Erkenntnissen weisen diese spontan aktiven Zellen ein vermindertes Ruhemembranpotenzial von etwa -40 bis -50 mV auf, die Depolarisation erfolgt über einen Kalziumeinstrom. Als klinisch relevante Arrhythmien basieren wahrscheinlich ektopt-atriale Tachykardien und fokale Kammertachykardien auf einer abnormen Automatie.

Getriggerte Aktivität

Eine getriggerte Aktivität kann durch *frühe* Nachdepolarisation oder *späte* Nachdepolarisationen verursacht werden. Von einer frühen Nachdepolarisation spricht man, wenn eine erneute Depolarisation während der Repolarisationsphase eines Aktionspotenzials auftritt. Erreicht diese Depolarisation das Schwellenpotential, kann ein zweites Aktionspotenzial induziert werden. Zu frühen Nachdepolarisationen kommt es bevorzugt bei einer

Verlängerung des Aktionspotenzials. Während der verlängerten Plateauphase kann der Kalziumstrom reaktiviert werden und so ein kalziuminduziertes Aktionspotenzial entstehen. Es wird angenommen, dass die für das Long-QT-Syndrom typischen Torsades-de-pointes-Tachykardien auf zellulärer Ebene auf frühen Nachdepolarisationen basieren. Frühe Nachdepolarisationen werden durch eine Bradykardie begünstigt.

Späte Nachdepolarisationen treten nach vollständiger Repolarisation des vorausgegangenen Aktionspotenzials auf. Erreichen diese Nachdepolarisationen das Schwellenpotenzial und induzieren ein neues Aktionspotenzial, resultiert eine getriggerte Aktivität.

- Späte Nachdepolarisationen werden durch Herzglykoside begünstigt und treten besonders bei höherer Herzfrequenz auf.

Darüber hinaus basieren wahrscheinlich akzelerierte junctionale Rhythmen z. T. auf späten Nachdepolarisationen.

Störungen der Erregungsausbreitung

Störungen der Erregungsausbreitung können zu bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen führen.

Kreiserregungen/Reentry-Mechanismus

Tachykarde Rhythmusstörungen auf dem Boden einer Kreiserregung können durch eine Verlangsamung der Erregungsleitung in einem Myokardbereich, eine unidirektionale Erregungsblockierung und letztlich einen Wiedereintritt der Erregungswelle in ursprünglich refraktäres Myokard bedingt werden. Arrhythmien, die auf einem Makro-Reentrymechanismus basieren, sind zum Beispiel AV-Reentrytachykardien bei akzessorischen Leitungsbahnen. Weitere Beispiele für Makro-Reentrytachykardien sind Kammertachykardien nach Myokardinfarkt, die um eine Myokardnarbe verlaufen, atriale Reentrytachykardien um Operationsnarben im Vorhof, typisches Vorhofflattern mit einer Kreiserregung um den Trikuspidalklappenannulus sowie die AV-Knoten-Reentrytachykardie mit einer Kreiserregung im Bereich des AV-Knotens. Diesen Makro-Reentrytachykardien liegen somit jeweils anatomische Strukturen bzw. Hindernisse zugrunde.

Darüber hinaus können auch Mikro-Reentrymechanismen bei funktionellen Hindernissen durch eine verlangsamte Erregung in einem bestimmten Myokardabschnitt zu tachykarden Arrhythmien führen. Dieser Pathomechanismus wird z. B. bei lokalen Leitungsverzögerungen im Rahmen einer Ischämie angenommen, wodurch ventrikuläre Tachykardien induziert werden können. Darüber hinaus basiert Vorhofflimmern auf mehreren funktionellen Kreiserregungen in den Vorkammern. Mit der Zeit resultiert hieraus jedoch auch eine strukturelle Veränderung des Vorhofmyokards (atriales Remodeling).

Leitungsblockierungen

Eine Störung der Erregungsausbreitung durch eine morphologische oder funktionelle Blockade des spezifischen Leitungssystems kann zu bradykarden Herzrhythmusstörungen und Blockbildern im Oberflächen-EKG führen. Strukturelle Veränderungen können dabei z. B. durch Fibrosierung, Narbenbildung oder Traumatisierung entstehen. Kommt es zu Störungen der Leitung im Bereich des AV-Knotens, resultiert ein AV-Block I.–III. Grades (► Abschn. 3.3). Periphere Leitungsstörungen können zu typischen Schenkelblockkonfigurationen führen.

Spezielle Pathophysiologie Hypertrophie und Herzinsuffizienz

Bei der Hypertrophie und Herzinsuffizienz können mehrere Pathomechanismen zu Arrhythmien führen. Die Mehrzahl rhythmogener plötzlicher Herztodesfälle basiert entsprechend bisheriger Studien auf tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörungen, ein geringerer Anteil auf primären bradykarden und asystolischen Formen oder einer elektromechanischen Entkopplung. Da nur ein Teil der Patienten in ihrer Vorgeschichte einen ausgedehnten Myokardinfarkt erlitten hat, stellen klassische Makro-Reentry-Mechanismen mit Ausbildung von ventrikulären Tachykardien um große Infarktstellen wahrscheinlich nicht den Hauptmechanismus des plötzlichen Herztodes bei diesen Patienten dar. Wesentliche pathophysiologische Ursachen werden heutzutage in zellulären elektrophysiologischen Veränderungen gesehen (u. a. Verlängerung des Aktionspotenzials, Reduktion der Ionenstromdichte des transienten Auswärtsstroms I_{to} und des Einwärtsgleichrichterstroms I_{K1} , Vergrößerung des Schrittmacherstroms I_f , Veränderungen der intrazellulären Kalziumhomöostase). Neben den zellulären Veränderungen der einzelnen Kardiomyozyten können bei Hypertrophie und Herzinsuffizienz auch Störungen des Zellkontaktes und der Struktur des kardialen Interstitiums durch eine gestörte Erregungsausbreitung zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Reentrytachyarrhythmien führen. Insgesamt resultiert aus dem kardialen Remodeling bei Hypertrophie und Herzinsuffizienz ein komplexes arrhythmogenes Substrat.

Akute Myokardischämie

Im Rahmen einer akuten Myokardischämie vermindert sich das Ruhemembranpotenzial. Darüber hinaus nimmt die Aufstrichgeschwindigkeit des Aktionspotenzials ab. Dies ist mit einer Reduktion der Erregungsleitungsgeschwindigkeit assoziiert. Ursächlich spielt hierfür ein Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration wahrscheinlich u. a. durch Aktivierung des ATP-abhängigen Kaliumstrom I_{KATP} eine Bedeutung. Insgesamt bewirken die ischämiebedingten Veränderungen eine Störung der Homogenität der Erregungsausbreitung und der Repolarisation des Myokards. In den Randzonen zwischen ischämischem und normalperfundiertem Gewebe können hierdurch Tachyarrhythmien induziert werden.

Ionenkanaldefekte

Mutationen von Ionenkanälen können zu einem Funktionsverlust, zu einer Modifikation der Kanalfunktion (z. B. verzögerter Inaktivierung) oder auch zu einer Störung der Proteinkomplexbildung und Proteinintegration in die Zellmembran führen (Lehnart et al. 2007). Dabei sind nicht nur Ionenkanaluntereinheiten, sondern z. T. assoziierte Proteine funktionsgestört. Durch Ionenkanaldefekte können verschiedene Arrhythmien induziert werden, wie in ■ Tab. 3.2 zusammengefasst.

- Ein wesentliches Beispiel für klinisch relevante Ionenkanaldefekte ist das Long-QT-Syndrom.

Beim Long-QT-Syndrom wird eine autosomal-dominante Form, das Romano-Ward-Syndrom, sowie eine autosomal-rezessive Form, das Jervell- und Lange-Nielson-Syndrom unterschieden. Bei Patienten mit Long-QT-Syndrom finden sich meist Mutationen repolarisierender Kaliumkanäle, die zu einer Funktionsminderung führen, sowie Mutationen des kardialen Natriumkanals, die in einer Funktionssteigerung oft mit verzögerter Ionenka-

■ Tab. 3.2. Monogenetische Arrhythmien

Syndrom	Mutiertes Gen	Ionenkanal/Protein	Funktion/Anomalität
Long-QT-Syndrom 1	KCNQ1	K _v 7.1 α , K _v LQT1	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↓
Long-QT-Syndrom 2	KCNH2	K _v 11.1 α , hERG	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Kr} ↓
Long-QT-Syndrom 3	SCN5A	Na _v 1.5 α	Natriumstrom, I _{Na} ↑
Long-QT-Syndrom 4	ANK2	Ankyrin-B	I _{Na,K} ↓, I _{NCX} ↓
Long-QT-Syndrom 5	KCNE1	mink β	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↓
Long-QT-Syndrom 6	KCNE2	MiRP1 β	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Kr} ↓
Long-QT-Syndrom 7/ Andersen-Syndrom	KCNJ2	Kir2.1 α	Einwärtsgleichrichterstrom, I _{K1} ↓
Long-QT-Syndrom 8	CACNA1C	Ca _v 1.2 α_{1c}	L-Typ-Kalziumstrom, I _{Ca,L} ↑
Long-QT-Syndrom 9	CAV3	Caveolin-3	Natriumstrom, I _{Na} ↑
Long-QT-Syndrom 10	SCN4B	Na _v 1.5 β 4	Natriumstrom, I _{Na} ↑
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 1	KCNQ1	K _v 7.1 α , K _v LQT1	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↓
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom 2	KCNE1	mink β	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↓
Short-QT-Syndrom 1	KCNH2	K _v 11.1 α , hERG	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Kr} ↑
Short-QT-Syndrom 2	KCNQ1	K _v 7.1 α , K _v LQT1	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↑
Short-QT-Syndrom 3	KCNJ2	Kir2.1 α	Einwärtsgleichrichterstrom, I _{K1} ↑
Brugada-Syndrom 1	SCN5A	Na _v 1.5	Natriumstrom, I _{Na} ↓
Brugada-Syndrom 2	G3PD1L	G3PD1L	Natriumstrom, I _{Na} ↓
Idiopathisches Kammerflimmern	SCN5A	Na _v 1.5	Natriumstrom, I _{Na} ↓
Timothy Syndrom	CACNA1C	Ca _v 1.2 α_{1c}	L-Typ-Kalziumstrom, I _{Ca,L} ↑
Katecholaminerge polymorphe VT 1	RYR2	Ryanodin-2 Rezeptor α	SR Ca ²⁺ Leck ↑
Katecholaminerge polymorphe VT 2	CASQ2	Calsequestrin-2	SR Ca ²⁺ Leck ↑
Katecholaminerge polymorphe VT 3	KCNJ2	Kir2.1 α	Einwärtsgleichrichterstrom, I _{K1} ↑
Katecholaminerge polymorphe VT ?	ANK2	Ankyrin-B	SR Ca ²⁺ Leck ↑
Vorhofflimmern 1	KCNQ1	K _v 7.1 α , K _v LQT1	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↑
Vorhofflimmern 2	KCNE2	MiRP1 β	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↑
Vorhofflimmern 3	KCNJ2	Kir2.1 α	Einwärtsgleichrichterstrom, I _{K1} ↑
Vorhofflimmern 4	GJA5	Connexin 40	Zellkopplung ↓
Vorhofflimmern 5	KCNE1	mink β	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Ks} ↓
Vorhofflimmern 6	KCNA5	K _v 1.5 α	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Kur} ↓
Vorhofflimmern 7	ANK2	Ankyrin-B	I _{Na,K} ↓, I _{NCX} ↓
Vorhofflimmern 8	KCNH2	K _v 11.1 α , hERG	Verzögerter Gleichrichterstrom, I _{Kr} ↑
Vorhofflimmern 9	ABCC9	SUR2A β	Ca ²⁺ Überladung ↑
Sick-Sinus-Syndrom 1	HCN4	HCN4 α	Schrittmacherstrom, I _f ↓
Sick-Sinus-Syndrom 2	SCN5A	Na _v 1.5 α	Natriumstrom, I _{Na} ↓
Sick-Sinus-Syndrom 3	GJA5	Connexin 40	Zellkopplung ↓
Kardiale Leitungsdefekte	SCN5A	Na _v 1.5	Natriumstrom, I _{Na} ↓

nalinaktivierung resultieren. Allen diesen Mutationen ist gemeinsam, dass sie eine Verlängerung des Aktionspotenzials bewirken und damit frühe Nachdepolarisationen und Torsade-de-pointes-Tachykardien begünstigen. Die häufigste Form ist das Long-QT-Syndrom 1.

Auch das Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom oder beispielsweise die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie stellen hereditäre Erkrankungen mit einer erhöhten Inzidenz plötzlicher Herztodesfälle dar.

Elektrolytstörungen

Da das Ruhemembranpotenzial auf den unterschiedlichen intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen beruht und das kardiale Aktionspotenzial durch Ionenströme getragen wird, können Störungen der Elektrolyte zu erheblichen Veränderungen der Erregungsausbreitung und -bildung führen.

Hyperkaliämie. Eine Hyperkaliämie vermindert das Ruhemembranpotenzial. Elektrokardiographisch findet sich eine Zunahme der QRS-Komplexbreite und Verkürzung der QT-Dauer. Eine

3.2 · Prinzipien der Therapie

Hyperkaliämie begünstigt durch Verkürzung des Aktionspotenzials und der Refraktärzeit die Entstehung von Kreiserregungen und hierauf basierender Tachykardien. Durch Reduktion des Ruhemembranpotenzials kann andererseits bei steigenden extrazellulären Kaliumkonzentrationen die Sinusknotenautomatie bis hin zur Asystolie unterdrückt werden.

Hypokaliämie. Eine Hypokaliämie führt zu einer Hyperpolarisation des Ruhemembranpotenzials. Hieraus resultiert eine Verlängerung der Aktionspotenzialdauer. Elektrokardiographisch korrelieren damit eine Senkung der ST-Strecke, eine Verlängerung der QT-Dauer sowie gelegentlich die Ausbildung von U- bzw. TU-Verschmelzungswellen.

- Durch eine Hypokaliämie werden digitalisinduzierte Rhythmusstörungen sowie proarrhythmische Effekte von Klasse-III-Antiarrhythmika begünstigt.

Hyperkalzämie. Eine Hyperkalzämie führt zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials, der QT-Zeit und einer Verlangsamung der Erregungsleitung. Vereinzelt können paroxysmale Tachykardien entstehen.

Hypokalzämie. Die Bedeutung einer Hypokalzämie für die Arrhythmogenese wird kontrovers beurteilt. Eine Hypokalzämie kann zu einer Verlängerung des Aktionspotenzials und der QT-Zeit führen. Wahrscheinlich wird die Hypokalzämie nur in Kombination mit einer Hyperkaliämie und dadurch bedingten Leitungsstörungen relevant.

Hypernatriämie/Hyponatriämie. Prinzipiell kann eine Hypernatriämie zu einer Beschleunigung der Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotenzials führen, während die Hyponatriämie diese vermindert. Im Rahmen lebensfähiger Natriumkonzentrationen hat dies jedoch klinisch für die Arrhythmogenese keine Bedeutung.

3.2 Prinzipien der Therapie

3.2.1 Pharmakotherapie

Für die pharmakologische Therapie von Herzrhythmusstörungen werden sog. membranwirksame Antiarrhythmika (Klasse-I- bzw. Klasse-III-Antiarrhythmika), aber auch β -Rezeptorenblocker, herzwirksame Kalziumantagonisten, Herzglykoside, Adenosin, Vagolytika, Katecholamine und Magnesium eingesetzt. Der Stellenwert einer antiarrhythmischen Behandlung hat sich seit Verfügbarkeit der Katheterablation sowie der implantierbaren Kardioverterdefibrillatoren geändert. Nach wie vor sind Antiarrhythmika jedoch bei der Akuttherapie der meisten tachykarden und bradykarden Rhythmusstörungen unverzichtbar und kommen zur Rezidivprophylaxe von Herzrhythmusstörungen, für die derzeit keine alternativen Therapieverfahren zur Verfügung stehen, zum Einsatz. Zudem kann eine Pharmakotherapie die Häufigkeit von Tachyarrhythmien bei Patienten mit implantierten Kardioverterdefibrillatoren vermindern. β -Rezeptorenblocker sind zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes bei allen Patienten (ohne Kontraindikationen) mit systolischer Dysfunktion indiziert.

■ **Tab. 3.3.** Antiarrhythmikaeinteilung nach Vaughan Williams

Klasse		Substanzen
Natriumkanalblocker	IA	Chinidin, Disopyramid u. a.
	IB	Lidocain, Mexilitin u. a.
	IC	Ajmalin, Flecainid, Propafenon u. a.
β -Rezeptorenblocker	II	Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol u. a.
Kaliumkanalblocker	III	Amiodaron, Sotalol u. a.
Kalziumantagonisten	IV	Verapamil, Gallopamil, Diltiazem

Klassifizierung von Antiarrhythmika

Traditionell werden Antiarrhythmika meist entsprechend der Einteilung nach Vaughan Williams eingruppiert (■ Tab. 3.3). Grundlage dieser Klassifizierung stellt die Wirkung der verschiedenen Pharmaka auf Ionenkanäle sowie Rezeptoren dar. Komplexe Wirkmechanismen einzelner Substanzen werden in dieser Einteilung jedoch nicht berücksichtigt. Eine aktuellere Antiarrhythmikaeinteilung »Sicilian Gambit« versucht, neben den Hauptwirkungen einzelner Substanzen auch das Ausmaß der Wirkung sowie Nebeneffekte auf andere Ionenkanäle oder Rezeptoren zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurden in diese Einteilung Einflüsse auf die kardiale Funktion und das Oberflächen-EKG aufgenommen. Für den Einsatz von Antiarrhythmika bei speziellen Herzrhythmusstörungen sei auf die Abschnitte »Bradykarde bzw. tachykarde Rhythmusstörungen« verwiesen (► Abschn. 3.3–3.5), für detaillierte Fragen der Pharmakologie auf entsprechende pharmakologische Lehrbücher.

Proarrhythmische Effekte

Antiarrhythmika können nicht nur Herzrhythmusstörungen unterdrücken, sondern zu neuen Arrhythmien führen oder bestehende Arrhythmien aggravieren. Alle Antiarrhythmika der Klasse I bis IV können bradykarde Herzrhythmusstörungen induzieren. Diese können nicht nur bei Überdosierung auftreten, sondern sich auch bei einer latent vorbestehenden Funktionsstörung in therapeutischen Dosisbereichen zeigen. Manifestieren sich unter Antiarrhythmika symptomatische Bradykardien, muss die Dosis reduziert, das Medikament abgesetzt oder unter Schrittmacherschutz therapiert werden.

⚠ Cave

Besonders gefährlich ist nach Antiarrhythmikagabe das Auftreten neuer ventrikulärer Rhythmusstörungen.

Das Risiko ist wesentlich abhängig von der eingesetzten Substanz und dem Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung. Für Klasse-I-Antiarrhythmika liegt das Proarrhythmierisiko bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion mindestens 2- bis 3-fach höher als bei Herzgesunden. Klasse-I-Antiarrhythmika sollten somit bei Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion vermieden werden.

Prinzipiell können auch Arrhythmien bei Herzgesunden induziert werden, das Risiko ist jedoch als wesentlich geringer einzustufen. Die besondere Form der Torsade-de-pointes-Tachykardien kann durch Antiarrhythmika provoziert werden, die das Aktionspotenzial verlängern. Zu diesen repolarisationsverzögernden Medikamenten gehören z. B. die Substanzen der Klasse IA sowie der Klasse III. Unter Sotalol werden in 2-4% Torsade-de-pointes-Tachykardien beobachtet.

- Faktoren, die zusätzlich die Repolarisation verlängern, begünstigen eine Induktion von Torsade-de-pointes-Tachykardien. Hierzu zählen eine niedrige Herzfrequenz, eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sowie verschiedene Pharmaka (z. B. Makrolidantibiotika, Antihistaminika, trizyklische Antidepressiva).

3.2.2 Elektrische Kardioversion/Defibrillation

Eine elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation kann effektiver Tachykardien terminieren als eine medikamentöse Therapie. Durch eine kurze kontrollierte Gleichstromimpulsabgabe kann ein Sinusrhythmus schnell und sicher erzielt werden.

Indikationen

Eine Kardioversion bzw. Defibrillation kann notfallmäßig erforderlich werden oder elektiv erfolgen. Notfallmäßig muss eine Kardioversion bzw. Defibrillation bei hämodynamisch relevanten Tachykardien wie z. B. Kammerflimmern, schnellen Kammertachykardien oder tachysystolischem Vorhofflimmern im Rahmen eines WPW-Syndroms oder einer schweren Herzinsuffizienz durchgeführt werden. Elektiv kann eine Kardioversion bei stabilen Patienten z. B. mit Vorhofflattern, Vorhofflimmern oder medikamentenrefraktären, langsamen ventrikulären Tachykardien geplant werden.

- Generell sollte jede Tachykardie, die zu einer Hypotension, Herzinsuffizienz oder Angina führt und nicht schnell auf eine pharmakologische Behandlung anspricht, elektrisch terminiert werden.

Technische Durchführung

Wenn möglich sollte vor und nach einer Kardioversion ein 12-Kanal-EKG und während der Schockabgabe ein Rhythmusstreifen registriert werden. Außer bei sehr schnellen ventrikulären Tachykardien bzw. Kammerflimmern sollte eine Kardioversion, d. h. eine R-Zacken-synchrone Schockabgabe erfolgen. Der Elektroschock wird mit dem QRS-Komplex synchronisiert, um ein Einfallen in die T-Welle und damit eine Akzeleration der Tachykardie zu vermeiden.

Eine elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation sollte nur bei Patienten ohne Bewusstsein durchgeführt werden (meist Kurznarkose). Vor einer elektiven Kardioversion bei Vorhofflimmern bzw. -flattern, das länger als 24-48 h persistiert, muss zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen entweder eine 4-wöchige Antikoagulation oder ein **Thrombusausschluss** mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen. Am effektivsten kann eine Kardioversion mit einer anterior-posterioren Elektrodenpositionierung durchgeführt werden.

Außer bei Vorhofflimmern beenden Elektroschocks mit 50 J die meisten supraventrikulären Tachykardien. Ist eine erste Schockabgabe nicht effektiv, sollte eine höhere Energiestufe gewählt werden. Bei Vorhofflimmern sind für die erste Schockabgabe 200 J, bei biphasischer Schockabgabe 100 J sinnvoll. Die Energie sollte ggf. bis 360 J gesteigert werden. Auch wenn stabile ventrikuläre Tachykardien oft mit 50 J terminiert werden können, ist in Notfallsituationen zur Steigerung der Sicherheit mit 200-360 J zu beginnen.

- Während einer Kardioversion müssen alle Möglichkeiten einer kardiopulmonalen Reanimation (Intubation, externe oder transvenöse Stimulation, Notfallmedikation) zur Verfügung stehen.

Komplikationen

Kammertachykardien können bei Intoxikationen bzw. Überdosierung von Herzglykosiden oder anderen Antiarrhythmika induziert werden. Normal dosierte Herzglykoside müssen jedoch vor einer Kardioversion nicht pausiert werden.

Gelegentlich kommt es nach einer Kardioversion vorübergehend zu **Bradykardien** (Sinusarrest, Sinusbradykardie, AV-Blockierung). Diese Bradykardien sprechen gut auf Atropin an, bedürfen jedoch meist keiner spezifischen Therapie.

Bei Vorhofflimmern, aber auch bei Vorhofflattern und Vorhofftachykardien bei Vitien, kann eine Kardioversion zu thrombembolischen Komplikationen führen, wenn die Arrhythmie länger als 2 Tage andauert hat. Zur Verhinderung von Thrombembolien ist eine 3- bis 4-wöchige systemische Antikoagulation oder ein **Thrombusausschluss** mittels transösophagealer Echokardiographie vor Kardioversion erforderlich. Darüber hinaus muss sich nach Kardioversion für 4 Wochen eine Antikoagulation anschließen, bis die Vorhöfe wieder ihre normale Kontraktion aufgenommen haben.

Eine Myokardschädigung durch eine Kardioversion ist äußerst selten. Falls sich ein Anstieg der Kreatinkinase findet, stammt diese zumeist aus der Skelettmuskulatur.

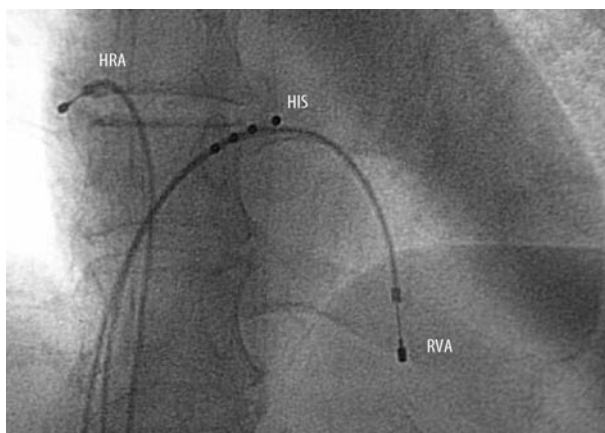
Kardioversion bei implantierten Schrittmachern/Defibrillatoren

Auch bei Schrittmacherträgern kann eine elektrische Kardioversion meist sicher durchgeführt werden. Vor der Energieabgabe sollte die Wahrnehmung der Schrittmachersonden wenn möglich auf »bipolares Sensing« programmiert werden. Die Positionierung der externen Elektroden ist soweit wie möglich entfernt vom implantierten Aggregat anterior-posterior zu wählen. Bei einem implantierten Kardioverterdefibrillator ist meist eine Kardioversion mit dem eigenen, implantierten Gerät sinnvoll.

3.2.3 Invasive elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

Technische Durchführung einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung

Eine invasive elektrophysiologische Untersuchung wird zur Diagnostik von Herzrhythmusstörungen sowie ggf. Lokalisation



■ **Abb. 3.2.** Elektrodenkatheterposition bei einer elektrophysiologischen Untersuchung (anterior-posterior). HRA hoher rechter Vorhof, HIS His-Position, RVA rechtsventrikulärer Apex



■ **Abb. 3.3.** Oberflächenelektrokardiogramm und intrakardiale Elektrogramme. HRA hoher rechter Vorhof, HIS His-Position, RVA rechtsventrikulärer Apex, A atriales Signal, V ventrikuläres Signal, H His-Potenzial

eines für eine Arrhythmie relevanten Myokardareals (Mapping) durchgeführt. Für eine elektrophysiologische Untersuchung muss die Möglichkeit einer kontinuierlichen Registrierung des Oberflächen-EKGs sowie intrakardial abgeleiteter Elektrogramme möglich sein (Willems et al. 2007). Elektrodenkatheter werden zumeist über die Vena femoralis, seltener über die Vena jugularis, Vena subclavia oder Vena basilica platziert.

Für eine Standarddiagnostik erfolgt die Positionierung eines Elektrodenkatheters im rechten oberen Vorhof, im Bereich des His-Bündels und der rechtsventrikulären Spitze/dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (■ Abb. 3.2). Darüber hinaus erfolgt bei spezieller Fragestellung besonders beim Mapping und einer Ablation in Abhängigkeit der Rhythmusstörung die Positionierung weiterer Elektrodenkatheter z. B. im Bereich des Koronarsinus.

Über die Elektrodenkatheter wird einerseits das intrakardiale Elektrogramm abgeleitet, andererseits erfolgt hierüber die Stimulation (■ Abb. 3.3). Üblicherweise werden bei elektrophysiologischen Untersuchungen nicht die Frequenzen, sondern die Zykluslängen, d. h. die Intervalle zwischen zwei Aktionen, angegeben (■ Tab. 3.4).

Sinusknotenfunktion

Zur Beurteilung der Sinusknotenfunktion kann die Sinusknotenerholungszeit (SNRT, SKEZ) bestimmt werden. Hierzu wird durch schnelle atriale Stimulation die Sinusknotenautomatie inhibiert und das Intervall zwischen der letzten stimulationsinduzierten Vorhoferregung und der ersten vom Sinusknoten

induzierten spontanen Vorhoferregung gemessen. Um die gemessenen Parameter besser vergleichen zu können, erfolgt die Angabe der korrigierten Sinusknotenerholungszeit, die sich als Differenz aus der Sinusknotenerholungszeit und der spontanen Zykluslänge bei Sinusrhythmus vor der Stimulation ergibt. Die korrigierte Sinusknotenerholungszeit sollte unter 550 ms liegen. Eine pathologisch verlängerte Sinusknotenerholungszeit weist mit einer Sensitivität von 65% und Spezifität von etwa 90% auf eine Sinusknotenerkrankung hin. Eine normale Sinusknotenerholungszeit schließt diese jedoch nicht aus.

Programmierte atriale Stimulation

Eine programmierte Vorhofstimulation wird durchgeführt, um die atriale Refraktärzeit und atrioventrikuläre Leitung zu beurteilen. Darüber hinaus besteht ein wesentliches Ziel in der Indukti-

■ **Tab. 3.4.** Normalwerte elektrophysiologischer Parameter

Sinusknotenerholungszeit (SKEZ)	<1500 ms
Korrigierte SKEZ	<550 ms
Atriale effektive Refraktärzeit	170–300 ms
Effektive Refraktärzeit des AV-Knotens	230–425 ms
AH-Intervall	60–130 ms
HV-Intervall	30–55 ms
Ventrikuläre effektive Refraktärzeit	170–290 ms

on supraventrikulärer Rhythmusstörungen, um anhand des intrakardialen Elektrogramms den zugrunde liegenden Mechanismus zu diagnostizieren.

Atrioventrikuläre Überleitung

Die Überleitung im Bereich des AV-Knotens wird bei Spontarrhythmus sowie bei atrialer Stimulation beurteilt. Die Ableitung des His-Elektrogramms ermöglicht dabei die Lokalisation eventueller Leitungsstörungen. Das AH-Intervall repräsentiert die Leitung zwischen basalem Vorhof und His-Bündel, das HV-Intervall zwischen His-Bündel und ventrikulärem Septum. Physiologischerweise tritt bei abnehmender Zykluslänge eine Leitungsblockierung oberhalb des His-Bündels (Wenckebach-Punkt) auf. Bei etwa 20% der Patienten tritt bei vorzeitig angekoppelten Extrastimuli plötzlich eine sprunghafte Verlängerung des AH-Intervalls auf (AH-Sprung).

Hieran können sich bei einem Teil der Patienten junktionale Echoschläge anschließen oder AV-Knoten-Reentry-Tachykardien induziert werden. Dem AH-Sprung liegt eine funktionelle Längsdissoziation des AV-Knotens mit Blockierung der schnellen Leitungsbahn und Übergang der atrioventrikulären Leitung auf die langsame Bahn zugrunde (► Abschn. 3.4.3).

Programmierte Ventrikelstimulation

Im Rahmen einer programmierten Ventrikelstimulation werden die Refraktärzeiten bestimmt, die ventrikuloatriale Überleitung getestet und die Auslösbarkeit ventrikulärer Arrhythmien überprüft. Zumeist wird in der rechtsventrikulären Spitze und dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt stimuliert.

Liegt eine retrograde Leitung zu den Vorkammern vor, spricht eine Verlängerung des VA-Intervalls bei Verkürzung des Stimulationsintervalls für eine Leitung über den AV-Knoten. Eine retrograde Leitung mit fixem VA-Intervall deutet auf das Vorliegen einer akzessorischen Bahn hin. Findet sich keine ventrikuloatriale Erregungsleitung, sind AV-Reentry-Tachykardien und AV-Knoten-Reentry-Tachykardien unwahrscheinlich.

Bei klinischen Tachykardien, die während körperlicher Belastung oder sonstiger sympathischer Stimulation aufgetreten sind, sollte die programmierte Stimulation auch unter Katecholaminprovokation (z. B. Orciprenalin i.v.) erfolgen. Ventrikuläre Tachykardien können zumeist durch Überstimulation beendet werden.

Katheterablation

- Die Katheterablation stellt die Therapie der ersten Wahl bei atrioventrikulären Reentry-Tachykardien und AV-Knoten-Reentry-Tachykardien dar (Kuck et al. 2007).

Darüber hinaus wird sie erfolgreich bei typischem Vorhofflattern, atrialen Tachykardien, Vorhofflimmern und Kammertachykardien eingesetzt (► Abschn. 3.4). Die akute Erfolgsrate der Katheterablation liegt teilweise über 95%. Bei der Katheterablation wird die Region lokalisiert (Mapping), die dem Tachykardieursprung entspricht oder essentiell für eine Kreiserregung ist. Diese Lokalisation erfolgt mit Hilfe des intrakardial abgeleiteten Elektrogramms an der Spitze des Ablationskatheters sowie der radiologischen Orientierung. Darüber hinaus stehen dreidimensionale Mappingverfahren zur Verfügung (z. B. elektroanatomisches »Punkt für Punkt«-Mapping mit Carto™ oder RPM™; kontaktloses Mapping mit Ensite™; anatomische Navigationssysteme LocaLise™), die besonders bei der Lokalisation und Ablation kom-

plexer Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie, atriale Tachykardie, Vorhofflimmern) hilfreich sind. Eine Verknüpfung mit dreidimensionalen CT- bzw. MR-Bildern ist für einige Mapping-systeme bereits realisiert (Carto™, NavX™).

Zumeist wird mit Hochfrequenzstrom (350-700 kHz) ablatiert. Bei Gewebetemperaturen >50°C kommt es zu einer irreversiblen thermischen Läsion mit initialer Nekrose und langfristigen fibrotischem Umbau. »Gekühlte« (offene oder geschlossene Kochsalzkühlung) oder größere Ablationselektroden erlauben die Induktion einer größeren und tieferen Läsion. Seltener wird als alternative Energieform die Kryothermie eingesetzt. Zur Verhinderung von Thrombembolien erfolgt bei Ablationen im linken Herzen (bei langer Dauer auch im rechten Herzen) eine Heparinisierung (Scheinman et al. 2003).

Komplikationen

Insgesamt stellen die elektrophysiologischen Untersuchung und die Katheterablation sichere Verfahren mit niedrigen Komplikationsraten dar. Prinzipiell können Komplikationen wie bei jeder invasiven transvenösen bzw. transarteriellen Katheteruntersuchung auftreten. Hierzu zählen mögliche Gefäßkomplikationen wie Hämatom, Verletzungen oder Thrombosen.

Selten kann durch die Elektrodenpositionierung oder während der Ablation eine Perforation des Myokards entstehen (Perikarderguss, Perikardtamponade). In Abhängigkeit des Ortes einer Ablation kann in bis zu 1% der Patienten eine Schrittmacherversorgung wegen kompletter AV-Blockierung erforderlich werden (AV-Knotenmodulation, anteroseptale akzessorische Leitungsbahn). In Einzelfällen wurde bei linksventrikulärer oder linksatrialer Ablation von thrombembolischen Komplikationen berichtet. Diesen wird jedoch durch eine Antikoagulation während der Intervention vorgebeugt. Bei Vorhofflimmerablationen wurden selten Pulmonalvenenstenosen, sehr selten Ösophagusfisteln beschrieben.

3.2.4 Chirurgische Therapie

Seit Verfügbarkeit der Katheterablation sowie implantierbarer Kardioverterdefibrillatoren ist eine chirurgische Behandlung von Herzrhythmusstörung mit Ausnahme des Vorhofflimmerns fast völlig verlassen worden. Die Maze-Operation wird zur Therapie von Vorhofflimmern eingesetzt. Hierbei wird durch Radiofrequenzablationen (früher durch Inzisionen) die atriale Gewebemasse reduziert, so dass die Kreiserregungen des Vorhofflimmerns nicht mehr persistieren können. Zumeist wird die Maze-Operation mit einer Mitralklappen- oder Bypassoperation kombiniert. Nach einer Maze-Operation haben in erfahrenen Zentren nach drei Monaten über 90% der Patienten einen Sinusrhythmus. Bei der Mehrzahl der Patienten nehmen die Vorhöfe ihre kontraktile Funktion wieder auf. In etwa 10% wird nach einer Maze-Operation jedoch aufgrund einer chronotropen Inkompetenz ein Schrittmacher benötigen.

Neben chirurgischen Ansätzen, die eine direkte Behebung von Arrhythmien zum Ziel haben, können jedoch zahlreiche andere kardiochirurgische Operationen wie beispielsweise eine Aneurysmektomie, koronare Bypassversorgung und Ventrikelentlastung durch Korrektur von Vitien indirekt über eine hämodynamische Verbesserung und Steigerung der myokardialen Perfusion zu einer Abnahme von Rhythmusstörungen führen.

3.2.5 Schrittmachertherapie

Die erste Schrittmacherimplantation erfolgte 1958. Seither stellt die Schrittmachertherapie die wesentlichste Behandlungsform bradykarder Rhythmusstörungen dar. Kurzfristig kann eine passagere Schrittmacherstimulation erfolgen. Für die chronische Behandlung stehen hoch spezialisierte Aggregate zur Verfügung, die sich u. a. aktivitätsgesteuert an die Leistung des Patienten anpassen können. Darüber hinaus kann zwischen Einkammer- und Zweikammer-Systemen sowie bei speziellen Indikationen (schwere systolische Herzinsuffizienz) biventrikulären Schrittmachern gewählt werden.

Für die Indikationsstellung von Schrittmachersystemen ► Abschn. 3.3.

Schrittmachernomenklatur

Die derzeit etablierte Nomenklatur besteht aus einem 5-stelligen Buchstabenkode (revedierter NASPE/BPEG-Kode; ■ Tab. 3.5). Dabei wird an der dritten Stelle die Art der Wahrnehmung bzw. die Schrittmacherantwort kodiert. »I« bedeutet, dass ein wahrgenommenes Ereignis die Impulsabgabe des Schrittmachers inhibiert. »T« bedeutet, dass ein Stimulationsimpuls durch ein wahrgenommenes Ereignis getriggert wird. »D« steht für die Kombination beider zuvor genannter Funktionen. Die 5. Position gibt eine multifokale Stimulation z. B. bei der Resynchronisationstherapie an.

Wesentliche Stimulationsarten

Ventrikulär inhibierte Stimulation (VVI). Diese Stimulationsart ermöglicht eine Wahrnehmung von Ereignissen im Ventrikel, die eine Schrittmacherstimulation inhibieren (bei Sinusrhythmus, ventrikulären Extrasystolen). Wird eine programmierte Grenzfrequenz im rechten Ventrikel unterschritten, erfolgt die Abgabe eines elektrischen Impulses. Ein VVI-Schrittmacher ist bei Patienten indiziert, bei denen keine physiologische sequentielle Stimulation (erst Vorhof, dann Ventrikel) möglich ist, oder bei Patienten, die nur sehr selten einer Schrittmacherstimulation bedürfen. Somit ist ein VVI-Schrittmacher für Patienten mit chronischem Vorhofflimmern geeignet.

Atrial inhibierte Stimulation (AAI). Bei einem AAI-Schrittmacher erfolgt eine Stimulation im rechten Vorhof, wenn eine programmierte Grenzfrequenz unterschritten wird. Eigenaktionen im Vorhof inhibieren die Impulsabgabe. Durch einen AAI-Schrittmacher wird eine vorhofsynchrone Kammererregung erhalten. Die Implantation eines AAI-Schrittmachers kann bei isolierter Sinusknotendysfunktion in Erwägung gezogen werden, wenn eine normale AV-Überleitung besteht.

AV-sequenzielle DDD-Stimulation. Die DDD-Stimulation ermöglicht eine physiologische AV-sequentielle Stimulation des

Herzens. Der rechte Vorhof und die rechte Kammer werden mit einem programmierten AV-Intervall hintereinander stimuliert. Eigenaktionen im Vorhof inhibieren die Schrittmacherstimulation in der Vorkammer und triggern eine Impulsabgabe im rechten Ventrikel. Kammereigenaktionen wiederum unterdrücken die ventrikuläre Stimulation. Ein DDD-Schrittmacher ist bei allen Patienten sinnvoll, die häufig eine Schrittmacherstimulation benötigen und bei denen eine AV-sequentielle Stimulation möglich ist.

Bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion sollte jedoch darauf geachtet werden, dass die rechte Kammer so selten wie möglich stimuliert wird, da sich mit zunehmender Häufigkeit einer rechtsventrikulären Stimulation die Pumpfunktion des rechten Ventrikels verschlechtert.

Selten kann bei retrograd leitendem AV-Knoten eine schrittmacherinduzierte Reentry-Tachykardie entstehen. Diese ist jedoch durch Umprogrammierung des Schrittmachers meist zu unterbrechen. Eine Änderung des Stimulationsmodus (VVI) beim Auftreten von Vorhofflimmern (Mode-Switch) ist standardmäßig in aktuellen Schrittmachern integriert. Bei Patienten mit chronotroper Inkompetenz sollten frequenzadaptierte Systeme (DDD-R) bevorzugt werden.

Frequenzadaptierte Stimulation. Frequenzadaptierte Schrittmachersysteme können über verschiedene Sensoren die Aktivität des Patienten monitoren und die Herzfrequenz möglichst physiologisch anpassen. Am weitesten verbreitet sind Aktivitätssensoren, die durch Muskelaktivität erzeugte Vibrationen wahrnehmen (piezoelektrische Kristalle oder Akzelerometer).

Wesentliche Parameter der Programmierung Impulsamplitude und -dauer

Die Programmierung der Impulsamplitude und Impulsdauer ermöglicht eine Anpassung an die Reizschwelle der Elektroden. Nach Implantation erfolgt zunächst eine Einstellung mit hoher Impulsamplitude bei zumeist einer Impulsdauer von etwa 0,4 ms. Nach Erreichen der chronischen Reizschwelle kann die Impulsamplitude und ggf. Impulsbreite individuell eingestellt werden, um den Energieverbrauch zu minimieren und so die Lebensdauer der Batterie maximal auszunutzen.

Sensitivität

Die Empfindlichkeit entspricht der R-/P-Amplitude (in mV), welche als intrakardiales Signal erkannt wird. Dabei wird zusätzlich die Anstiegssteilheit des Signals analysiert, um Interferenzen z. B. mit der T-Welle oder einer U-Welle zu verhindern. Bei einem »Undersensing« werden intrakardiale Signale nicht wahrgenommen. Hieraus kann eine vom Eigenrhythmus unabhängige Schrittmacherstimulation (Parasystolie) resultieren. Teilweise kann ein Undersensing durch Erhöhung der Empfindlichkeit be-

■ Tab. 3.5. Revedierte NASPE/BPEG- Kodierung der Herzschrittmacher

1. Position	Ort der Stimulation	0 = keine, A = Atrium, V = Ventrikel, D = dual (A+V)
2. Position	Ort der Detektion	0 = keine, A = Atrium, V = Ventrikel, D = dual (A+V)
3. Position	Betriebsart	0 = keine spezielle Betriebsart, I = Inhibition, T = Triggerung, D = V-Signal inhibiert, A-Signal getriggert auf den Ventrikel, A-Signal inhibiert im Vorhof
4. Position	Programmierbarkeit, Frequenzadaptation	0 = nicht programmierbar, R = Frequenzadaptation
5. Position	Multifokale Stimulation	0 = keine, A = Atrium, V = Ventrikel, D = dual (A+V)

hoben werden. Darüber hinaus kann jedoch auch ein Sondende-fekt bestehen.

Bei einem »Oversensing« werden von dem Schrittmacher zusätzliche Signale, wie beispielsweise Muskelpotenziale wahrgenommen und hierdurch die Stimulation inhibiert. Ein Oversensing tritt wesentlich häufiger bei unipolarem Sensing der Elektroden auf und kann durch Umprogrammierung auf eine bipolare Wahrnehmung oft beseitigt werden (s. u. Unipolare/bipolare Elektrodenfunktion).

Hysterese und Stimulationsfrequenz

Bei jedem Schrittmacher kann die Frequenz, mit der stimuliert werden soll, programmiert werden. Die Hysterese-funktion ermöglicht eine Stimulation beim Absinken der Eigenfrequenz unter eine programmierte Basisfrequenz mit jedoch höherer Stimulationsfrequenz. Hierdurch wird eine Interaktion zwischen Eigenrhythmus und stimulierten Herzaktionen vermieden.

AV-Intervall und Refraktärzeiten

Eine retrograde VA-Leitung stellt meist die Ursache für eine Schrittmacher-induzierte Reentry-Tachykardie und das Schrittmachersyndrom dar. Durch Verkürzung des AV-Intervalls (100-150 ms) kann dies oft behoben werden. Die Refraktärzeit stellt das Intervall dar, in welchem nach einer wahrgenommenen Herzaktion oder einer Impulsabgabe des Schrittmachers weder ein Signal wahrgenommen werden noch eine Stimulation erfolgen kann. Die atriale Refraktärzeit sollte an das AV-Intervall angepasst werden, um störende ventrikuläre Signale auszublenden. Eine Schrittmacher-induzierte Reentry-Tachykardie kann teilweise auch durch Verlängerung der Refraktärzeit behoben werden.

Unipolare/bipolare Elektrodenfunktion

Sowohl die Stimulation als auch die Wahrnehmung der Sonden kann unipolar oder bipolar erfolgen. Bei unipolarer Funktion stellt die Elektrodenspitze den einen Pool und das Schrittmacheraggregat den Gegenpool dar. Bei bipolarer Einstellung funktionieren die Schrittmacherspitze und der Ring als Gegenpole. Eine bipolare Wahrnehmung ist wesentlich weniger störanfällig z. B. gegenüber Muskelpotenzialen. Darüber hinaus sollte diese Programmierung bei externer elektrischer Kardioversion oder auch einer Katheterablation gewählt werden.

Mode-Switch

Tritt eine atriale Tachyarrhythmie auf, ändert sich bei einem DDD-Schrittmacher automatisch der Stimulationsmodus in eine vorhofunabhängige Stimulation (VVI). Nach Terminierung der atrialen Tachyarrhythmie erfolgt wieder eine Stimulation entsprechend des ursprünglich programmierten AV-sequenziellen Modus.

Schrittmacherkomplikationen

- Komplikationen können direkt in Zusammenhang mit der Operation stehen oder nach der Schrittmacherimplantation auftreten (■ Tab. 3.6). Da es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen kann, muss die Indikation für eine Schrittmacherimplantation immer streng gestellt werden.
- Zur Ausheilung einer Schrittmacherinfektion muss eine Explantation des Fremdmaterials erfolgen.

Schrittmachersyndrom

Unter einem Schrittmachersyndrom wird ein Symptomkomplex aus Palpitationen, Synkopen bzw. Präsynkopen und Hypotonie nach Implantation eines ventrikulären Schrittmachers verstanden. Ursächlich führt eine ventrikuloatriale Leitung bei Schrittmacherstimulation zu einer Vorhofkontraktion nach der Ventrikel-erregung. Hierdurch kontrahieren sich die Vorkammern gegen die geschlossenen AV-Klappen (Vorhofpfropfung). Das Herzzeitvolumen nimmt ab, der Vorhofdruck steigt. Die Symptomatik kann bei DDD-Schrittmachern durch eine Verkürzung des AV-Intervalls, bei VVI-Systemen durch eine Umrüstung auf ein physiologisches AV-sequenzielles System meist behoben werden.

Schrittmacherkontrolle

Die Schrittmacherfunktion muss regelmäßig verlaufskontrolliert werden. Eine Schrittmacherfunktionsprüfung umfasst die Registrierung eines 12-Kanal-Oberflächen-EKGs, die Messung der Impulsbreite, Impulsamplitude und Reizschwelle, die Analyse der Vorhof- und Ventrikelwahrnehmung und die Prüfung der Batteriespannung. Individuell müssen spezielle Funktionsparameter abgefragt und ggf. umprogrammiert werden. Darüber hinaus sollte stets eine Inspektion der Schrittmachertasche erfolgen.

Temporäre Schrittmacherstimulation Transvenöses System

Am leichtesten ist eine Schrittmachersondenplatzierung im rechten Ventrikel über die Vena jugularis oder Vena subclavia. Alternativ sind Sondierungen über die Vena femoralis oder eine Armvene möglich. Im Notfall kann die Elektrodenplatzierung allein unter EKG-Kontrolle erfolgen. Sicherer ist jedoch, wenn verfügbar, eine Positionierung unter Röntgendurchleuchtung. Als potenzielle Komplikationen können eine Infektion (besonders bei wiederholten Replatzierungsversuchen), eine Perforation oder venöse Thrombosen und Komplikationen der zentralen Venenpunktion/-kanülierung auftreten. Vorsicht ist bei instabiler Elektrodenlage wegen einer möglichen ineffektiven Stimulation, aber

■ Tab. 3.6. Schrittmacherkomplikationen

Art der Komplikation	Beispiele
Perioperative Komplikationen	Myokardperforation, Pneumo-/Hämatothorax, Embolien
Schrittmachersysteminfektion	Schrittmacheraggregat, Tasche, Sonden
Sondenbedingte Komplikationen	Zwerchfellstimulation, Elektrodendislokationen, Sondenbrüche, Isolationsdefekte, Venenthrombosen
Komplikationen durch das Schrittmacheraggregat	druckbedingte Nekrosen, Aggregatperforation/-wanderung, technische Fehler
Schrittmachersyndrom	Palpitationen, Synkopen/Präsynkopen, Hypotonie

auch der Induktion ventrikulärer Arrhythmien geboten. Generell sollte ein transvenöses Schrittmachersystem wegen der potenziellen Infektionsgefahr nur so kurz wie nötig verwandt werden.

Externe temporäre Stimulation

Im Notfall besteht darüber hinaus die Möglichkeit, über externe thorakale, ggf. auch ösophageale Elektroden eine kardiale Stimulation zu erzielen, obwohl dies nicht bei jedem Patienten effektiv möglich ist. Aufgrund meist ausgeprägter Schmerzen ist eine externe Stimulation bei bewusstseinsklaren Patienten nicht länger durchführbar.

3.2.6 Implantierbare Kardioverterdefibrillatoren

Implantierbare Kardioverterdefibrillatoren (ICD) sind effektiver als eine antiarrhythmische Therapie für eine Sekundärprävention und bei speziellen Indikationen für die Primärprävention eines plötzlichen Herztodes. Die Indikationen für eine ICD-Implantation finden sich im ► Abschn. 3.5.

ICD-Systeme

Defibrillatorsysteme werden vergleichbar wie Schrittmacher als Ein- oder Zweikammersystem sowie als biventrikuläres System implantiert. Der im rechten Ventrikel liegende Anteil der Defibrillationselektrode funktioniert als Kathode bei der Defibrillation und/oder der proximale Anteil der Defibrillationselektrode dienen. Wird so keine effektive Defibrillationsschwelle erzielt, kann es erforderlich sein, eine weitere Elektrode als Anode zu platzieren. Über die Spitze der Defibrillationselektrode erfolgen wie bei einer normalen Schrittmacherelektrode die Signalwahrnehmung sowie die antibradykarde Stimulation.

Wesentliche Parameter der Programmierung

Arrhythmieterminierung

Zur Terminierung tachykarder Rhythmusstörungen besteht zum einen die Möglichkeit einer antitachykarden Stimulation, zum anderen die Elektroschockabgabe. Die Energie der Defibrillatorschockabgabe kann programmiert werden, sollte auf jeden Fall jedoch eine ausreichende Sicherheitszone, meist 10 J oberhalb der Defibrillationsschwelle, beinhalten.

Therapiezonen

Die verschiedenen Modi der Terminierung einer ventrikulären Tachykardie bzw. von Kammerflimmern können in verschiedenen Therapiezonen programmiert werden. Eine antitachykarde Stimulation ist nur in Frequenzbereichen einer ventrikulären Tachykardie sinnvoll. Zumeist werden die ersten 2 oder 3 ICD-Therapien mit verschiedenen antitachykarden Stimulationsprotokollen programmiert, die letzten mit Schockabgaben. Beim Auftreten sehr schneller ventrikulärer Tachykardien oder von Kammerflimmern sollte primär eine Defibrillation programmiert werden, da hier antitachykarde Stimulationen ineffektiv sind. Zur optimalen, individuellen Einstellung eines ICD sollten wenn möglich Ergebnisse einer vorausgegangenen programmierten Ventrikelstimulation berücksichtigt werden.

Detektion ventrikulärer Tachyarrhythmien

Eine zuverlässige Detektion ist zur Erkennung aller therapiebedürftiger Tachyarrhythmien sowie zur Vermeidung inadäquater

Schockabgaben essenziell. Bei der Detektion werden mehrere Parameter berücksichtigt. Eine Kammertachykardie bzw. Kammerflimmern wird aufgrund der schnellen Herzfrequenz (Therapiezonens, s. o.) und bei Kammerflimmern anhand des Fehlens eines isoelektrischen Anteils im Elektrogramm erkannt. Als Stabilitätsfaktor wird die Variabilität konsekutiver RR-Abstände analysiert (Abgrenzung von tachyarrhythmischem Vorhofflimmern).

Zudem spricht ein plötzlicher Beginn eher für ventrikuläre Tachyarrhythmie, während sich bei Vorhofflimmern und besonders bei Sinustachykardien die Herzfrequenz progredient steigert. Bei Zweikammersystemen kann eine Diskreminierung zwischen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien durch eine Registrierung von atrialen und ventrikulären Aktionen erfolgen. Vor Therapieabgabe muss die detektierte Arrhythmie eine bestimmte Dauer (z. B. 10 konsekutive Aktionen) anhalten.

ICD-Komplikationen

Mögliche Komplikationen, die bei einem ICD auftreten können, umfassen alle Komplikationen eines Schrittmachersystems (► Tab. 3.6). Darüber hinaus können ICD-spezifische Komplikationen auftreten. Ein Verlust der Defibrillationsfunktion kann auf einer Elektrodenisolation, einem Elektrodenbruch, Isolationsdefekt oder Störung des ICD-Aggregats beruhen.

Zudem können für den Patienten sehr belastende inadäquate Schockabgaben auftreten. Zumeist basieren diese auf einer Detektion supraventrikulärer Tachykardien, können aber auch durch eine Wahrnehmung von Muskelpotenzialen oder externen Störquellen auftreten. Häufig ist eine Umprogrammierung der ICD-Parameter bzw. medikamentöse Therapie von Vorhoffrhythmusstörungen hilfreich. Um inadäquate Schockabgabe z. B. bei einer Elektrotherapie zu verhindern, kann ein Magnet auf dem Aggregat platziert werden.

ICD-Kontrollen

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen von Patienten mit implantierten Kardioverterdefibrillatoren sind meist in 3- bis 6-monatigen Abständen erforderlich, um die Funktion des Gerätes, die Batteriespannung und evtl. Rhythmusereignisse zu überprüfen.

- Eine unmittelbare Verlaufskontrolle des ICDs sollte bei häufigen Schockabgaben, rezidivierenden Synkopen oder bei Verdacht auf Infektionen des Defibrillatorsystems erfolgen.

Fahrtüchtigkeit

In die Beurteilung der Fahrtüchtigkeit müssen das Risiko für tachyarrhythmische Ereignisse, ggf. der zeitliche Abstand sowie ein Auftreten arrhythmiebedingter Synkopen einbezogen werden. Derzeitige Empfehlungen gruppieren Patienten in 3 Kategorien ein:

Kategorie I. Keine eindeutige Einschränkung der Fahrerlaubnis, da das Risiko einer ICD-Entladung mit relevanter hämodynamischer Beeinträchtigung als gering eingestuft wird (ICD als Primärprophylaxe). Nach Erholung vom operativen Eingriff (in der Regel 3 Monate) ist die Fahrtüchtigkeit wieder gegeben.

Kategorie II. Fahrverbot für einen bestimmten Zeitraum. IIA: niedriges Risiko, bei Fehlen von Arrhythmieereignissen besteht ein Fahrverbot für 6 Monate. IIB: mittleres Risiko, Fahrverbot besteht bis zum Nachweis der Symptombefreiheit, d. h. z. B. von Präsynkopen oder Synkopen unter der ICD-Therapie.

Kategorie III. Patient mit einem sehr hohen Risiko für hämodynamisch instabile tachykarde Rhythmusstörungen. Es gilt ein generelles Fahrverbot.

Darüber hinaus sollten Patienten, die in die Kategorien II und III fallen, vom Personen- und Güterverkehr ausgeschlossen werden.

3.3 Bradykarde Rhythmusstörungen

3.3.1 Sinusknotendysfunktion

Epidemiologie

Der Sinusknoten ist der physiologische Schrittmacher des Herzens. Vorübergehende Bradykardien einschließlich intermittierender Sinuspausen können bei erhöhtem Vagotonus auch bei Herzgesunden auftreten. Diese klinisch bedeutungslosen Bradykardien finden sich besonders häufig im Schlaf und bei trainierten Personen. Pathologische Störungen der Sinusknotenfunktion treten meist mit fortgeschrittenem Lebensalter auf.

Nach Schätzungen entwickeln 150-200 Patienten/1.000 Millionen Einwohner jährlich ein symptomatisches Sinusknotensyndrom. Die Sinusknotendysfunktion stellt die häufigste Indikation für eine permanente Schrittmacherversorgung dar.

Pathophysiologie

Die Sinusknotendysfunktion (Syndrom des kranken Sinusknotens, »Sick Sinus Syndrome«) umfasst verschiedene elektrophysiologische Störungen der Generation des Sinusimpulses, der Ausbreitung des Sinusimpulses in das umliegende atriale Gewebe sowie der Erregungsförderung in den Vorhöfen und dem spezifischen Reizleitungssystem. Zudem besteht bei der Sinusknotendysfunktion eine erhöhte Anfälligkeit für Vorhofflimmern, Vorhofflattern und atriale Tachykardien. Treten bei einem Patienten tachykarde und bradykarde Arrhythmien auf, so spricht man von einem Bradykarde-Tachykardie-Syndrom.

Die Sinusknotenfunktion kann durch eine direkte Schädigung des Sinusknotens und/ oder des umgebenden atrialen Myokards beeinträchtigt sein (intrinsische Sinusknotendysfunktion). Darüber hinaus können funktionelle Störungen (extrinsische Sinusknotendysfunktion) ohne strukturelle sinoatriale Veränderung (Störung der autonom-nervalen Kontrolle, Pharmakawirkungen) auftreten (► Übersicht 3.1).

Mit dem seltenen kongenitalen »Sick-Sinus-Syndrom« wurden Mutationen des SCN5A-Gens, das den kardialen Natriumkanal kodiert, dem HCN4-Gen, das dem Schrittmacherstrom I_f unterliegt, und von Connexin 40 assoziiert (■ Tab. 3.2). In 10–15% der Fälle tritt im Frühstadium eines akuten Myokardinfarktes eine vorübergehende Sinusbradykarde auf. Zumeist handelt es sich um einen Hinterwandinfarkt. In der Regel erholt sich die Sinusknotenfunktion wieder spontan.

Klassifikation

Sinusbradykarde

In Ruhe liegt die mittlere Sinusknotenfrequenz zumeist bei 50–60/min. Physiologischerweise treten bei Gesunden, besonders bei Sportlern jedoch auch asymptomatische Ruhfrequenzen von 35–40/min auf. Die übliche Definition einer Sinusbradykarde bei einer Frequenz unter 60/min wurde willkürlich gewählt und hat somit meist keine klinische Relevanz. Wesentlicher ist die Korrelation einer Sinusbradykarde (in der Regel <40/min im

Übersicht 3.1. Ätiologie bradykarder Herzrhythmusstörungen

- Ischämisch
- Degenerativ
- Pharmakainduziert
- Infektiös
- Rheumatisch
- Neuromyopathisch
- Infiltrativ
- Hypothyreose
- Elektrolytstörung
- Andere Ursachen

Wachzustand) mit Symptomen (s. unten). Eine ausgeprägte Sinusbradykarde kann eine ventrikuläre Extrasystolie begünstigen.

Sinuspause/Sinusalterrest

Wenn die normale Schrittmacherfunktion des Sinusknotens sistiert, resultiert ein Sinusalterrest. Die Dauer einer pathologisch verlängerten Sinuspause ist nicht klar definiert. Asymptomatische Pausen länger als 2 s werden im Langzeit-EKG bei etwa 11% der Patienten registriert, bei trainierten Athleten noch deutlich häufiger (ca. 35%). Beschwerden manifestieren sich nur bei einem Teil der Patienten, dann meist ab Sinuspausen >3 s. Aber auch bei Gesunden können besonders nachts noch längere Pausen ohne jegliche Symptomatik auftreten. Bei einem dokumentierten Sinusalterrest, der länger als 3 s andauert, sollte eine Korrelation mit klinischen Beschwerden angestrebt werden.

Sinuatrialer Block

Beim sinuatrialen Block (SA-Block) vermag ein normal generierter Sinusimpuls das umgebende atriale Gewebe nur verzögert oder gar nicht zu depolarisieren. Der sinuatriale Block wird analog zum atrioventrikulären Block in Grad I bis III eingeteilt. Ein erstgradiger SA-Block ist im Oberflächen-EKG nicht erkennbar. Bei einem SA-Block II. Grades mit Wenckebach-Periodik findet sich eine progrediente PP-Intervallverkürzung, bis eine Vorhoffaktion ausfällt. Der zweitgradige SA-Block Typ Mobitz II ist durch eine Pause der atrialen Erregung (fehlende P-Welle), die dem doppelten oder vielfachen der vorhergehenden PP-Intervalle entspricht, gekennzeichnet.

Bei einer regelmäßigen 2:1-Blockierung ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung einer Sinusbradykarde schwierig und kann oft nur durch pharmakologische Provokation möglich sein. Nach Atropingabe (1 mg i.v.) resultiert bei einer Sinusbradykarde ein progredienter Frequenzanstieg, bei einem SA-Block Grad II hingegen keine oder eine sprunghafte Frequenzzunahme. Ein SA-Block III. Grades kann im EKG nicht von einem Sinusalterrest differenziert werden.

Bradykarde-Tachykardie-Syndrom

Häufig findet sich bei der Sinusknotendysfunktion ein Wechsel zwischen bradykarden und tachykarden Phasen. Während der langsamen Episoden besteht vorwiegend eine Sinusbradykarde, z. T. auch eine junktionale Bradykarde oder Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern. Die intermittierenden tachykarden Phasen basieren auf tachysystolischem Vorhofflimmern, seltener auf tachykardem Vorhofflattern oder atrialen Tachykardien. Eine medika-

mentöse Frequenzkontrolle der paroxysmalen Tachykardien kann symptomatische Bradykardien weiter aggravieren und eine Schrittmachertherapie erforderlich machen.

Bradyarrhythmia absoluta

Während chronischen Vorhofflimmerns kann eine bradykarde Ventrikelfrequenz bei gleichzeitig verzögerter AV-Überleitung im Rahmen einer binodalen Erkrankung oder bei begleitender negativ-chronotroper Medikation auftreten. Eine Bradyarrhythmia absoluta kann Teil eines Bradykardie-Tachykardie-Syndroms sein (► Abschn. 3.3.5).

Chronotrope Inkompetenz

Eine Sinusknotenfunktionsstörung kann in einem überschießenden oder verminderten Herzfrequenzanstieg unter Belastung Ausdruck finden. Steigt unter Belastung ohne kardiale, bradykardisierende Medikation die Herzfrequenz nicht über 90/min, ist von einer chronotropen Inkompetenz auszugehen. Hierdurch kann die Leistungsfähigkeit eines Patienten erheblich eingeschränkt werden.

Symptomatik

Viele Patienten mit Zeichen einer Sinusknotendysfunktion im Oberflächen-EKG sind asymptomatisch. Eine ausgeprägte Bradykardie und höhergradige SA-Blockierung hingegen verursachen durch eine permanente oder intermittierend verminderte Blutversorgung essentieller Organe Beschwerden. Die Symptome umfassen Schwindel, Dyspnoe, Müdigkeit, Angina pectoris, Präsynkopen und Synkopen. Darüber hinaus können eine Leistungsminderung und Herzinsuffizienzzeichen auftreten. Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom beklagen zudem oft Palpitationen oder einen unregelmäßigen Puls. Bei einer intermittierenden oder permanenten Bradyarrhythmia bei Vorhofflimmern können embolische Ereignisse das klinische Bild prägen. Da die Symptomatik oft sehr variabel ist, ergibt sich die Diagnose nur selten allein aufgrund des Beschwerdebildes. Aufschluss liefert in der Regel die Korrelation der Symptome mit einem entsprechenden EKG-Befund.

Diagnostik

Labor

Bei bradykarden Rhythmusstörungen sollten stets die Elektrolyte (Kalium-Spiegel) sowie die Schilddrüsenfunktion (Hypothyreose?) überprüft werden. Besteht die Möglichkeit einer Überdosierung bradykardisierender Pharmaka, ist eine Bestimmung entsprechender Plasmaspiegel (z. B. von Herzglykosiden, Antiarrhythmika) sinnvoll. Darüber hinaus ist eine übliche Standarddiagnostik bei Verdacht auf eine ursächliche Grunderkrankung (z. B. akuter Myokardinfarkt) begleitend durchzuführen.

Oberflächen-EKG

Störungen der Sinusknotenfunktion stellen in der Regel eine EKG-Diagnose dar. Tritt eine Sinusknotendysfunktion häufig auf oder besteht sie permanent (z. B. Sinusbradykardie), so kann dies bereits anhand des typischen Bildes im Oberflächen-EKG erfasst werden (s. oben). Für eine Diagnosesicherung ist stets der Bezug zur klinischen Symptomatik von wesentlicher Bedeutung.

Langzeit-EKG

Das Langzeit-EKG steht bei der Erfassung einer Sinusknotendysfunktion ganz im Vordergrund. Aufgrund der oft intermittie-

renden, unregelmäßigen Beschwerden kann eine wiederholte Durchführung von 24-h-EKG-Registrierungen erforderlich sein. Vom Patienten sollte stets ein Protokoll über Beschwerden geführt werden.

Ereignisrekorder. Ist das Langzeit-EKG zur Erfassung einer Arrhythmie nicht ausreichend, kann es sinnvoll sein, den Patienten mit einem tragbaren Ereignisrekorder (»Event-Rekorder«) zu versorgen. Der Patient kann die EKG-Aufzeichnung beim Auftreten der Beschwerden durch Knopfdruck oder Magnetaufgabe aktivieren und bei einigen Systemen dem betreuenden Zentrum über die Telefonleitung direkt übermitteln. Bei hohem Leidensdruck, aber nur sehr seltenen Ereignissen kann darüber hinaus ein Ereignisrekorder subkutan infraklavikulär implantiert werden. Die EKG-Aufzeichnung erfolgt bei neueren Geräten entweder spontan durch Arrhythmieerkennung oder durch externe Magnetaktivierung des Patienten.

Belastungs-EKG. Bei zahlreichen Patienten mit Sinusknotendysfunktion kommt es unter Belastung zu einem verminderten Herzfrequenzanstieg. Von einer chronotropen Inkompetenz ist auszugehen, wenn unter Ausbelastung eine Frequenz von 90/min nicht überschritten wird.

Pharmakologische Provokation. Zur Demaskierung einer latenten Sinusknotendysfunktion kann eine pharmakologische Provokation mit Atropin (»Atropin-Test«) oder ggf. kombiniert mit Atropin und einem β -Blocker (z. B. Propranolol) erfolgen. Hierzu werden 0,04 mg/kg Atropin unter EKG-Kontrolle intravenös injiziert. Im Laufe der folgenden 5 min steigt im Normalfall die Sinusfrequenz um mehr als 15%, jedoch auf mindestens eine Frequenz > 90/min an. Im klinischen Alltag hat sich bisher jedoch keiner dieser Tests durchgesetzt, da der prädiktive Wert relativ gering ist.

Elektrophysiologische Untersuchung. Bei einer Sinusknotendysfunktion ist nur selten eine invasive elektrophysiologische Diagnostik erforderlich. Entsprechend internationaler Leitlinien besteht eine *Indikation* zur invasiven Abklärung bei Verdacht auf eine Sinusknotendysfunktion als kausale Ursache für klinische Symptome, wenn bisher noch keine Korrelation zwischen einer Arrhythmie und den Beschwerden möglich war. Bei unklaren Beschwerden sollte die Abklärung eine programmierte atriale und ventrikuläre Stimulation beinhalten, um nicht nur Bradykardien, sondern auch eine Neigung zu Tachyarrhythmien zu erfassen. Zur Prüfung der Sinusknotenfunktion kann die *Sinusknotenerholungszeit* (SKEZ, »sinus node recovery time«, SNRT) bestimmt werden. Darüber hinaus kann durch programmierte Vorhofstimulation und Messung des Poststimulationsintervalls in Abhängigkeit der Vorzeitigkeit der Extrastimuli indirekt die sinuatriale Leitung abgeschätzt werden. Die Sinusknotenerholungszeit und sinuatriale Leitung sind meist bei Patienten mit struktureller Sinusknotenerkrankung verlängert, bei Patienten mit intermittierenden funktionellen Störungen (z. B. autonomnerval) jedoch oft normal.

Therapie

Akuttherapie

Akut symptomatische Patienten müssen pharmakologisch mit Parasympathikolytika (Vagolytika) oder Sympathikomimetika therapiert werden (► Tab. 3.7). Atropin hat bei der antibradykarden Behandlung die wesentlichste Bedeutung. Selten kann eine

■ **Tab. 3.7.** Akute medikamentöse Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen

Medikamente	Dosis
<i>Parasympathikolytika</i>	
Atropin	0,5–1,0 mg i. v.
Ipratropiumbromid	0,5–1,0 mg i. v.; ggf. 3-mal 10 mg oral
<i>Sympathikomimetika</i>	
Orciprenalin (Alupent)	0,25–0,5 mg i. v. ggf. Perfuser 10–30 µg/min

temporäre Schrittmacherstimulation bei Sinusknotendysfunktion als vorübergehende Versorgung akuter Bradykardien, die nicht ausreichend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, bis zur Einleitung des definitiven therapeutischen Vorgehens (permanente Schrittmacherimplantation) oder als passagere Therapie bei reversiblen bradykarden Störungen (z. B. Intoxikation) erforderlich sein (► Abschn. 3.2.5).

Medikamentöse Langzeittherapie

Wenn möglich, sollten bradykardisierende und leitungsverzögernde Medikamente (z. B. Herzglykoside, β -Rezeptorenblocker, Verapamil, Antiarrhythmika) abgesetzt werden. Zu berücksichtigen sind hierbei u. a. auch β -Blocker- oder clonidinhaltige Augentropfen.

Eine langfristige medikamentöse Stabilisierung bradykarder Rhythmusstörungen durch Vagolytika oder Sympathikomimetika ist in der Regel nicht möglich, da die Langzeitbehandlung durch Ineffektivität, Tachyphylaxie, Induktion supraventrikulärer oder ventrikulärer Arrhythmien sowie durch systemische Nebenwirkungen limitiert wird. Eine Ausnahme stellen seltene Sinusknotendysfunktionen bei jungen Patienten dar, die auf langwirksame Theophyllinpräparate ansprechen.

Permanente Schrittmacherstimulation

► Bei der Entscheidung über eine definitive Behandlung und ggf. permanente Schrittmacherimplantation sind zunächst mögliche kausale Therapieoptionen zu berücksichtigen.

Diese umfassen u. a. eine Revaskularisation bei Myokardinfarkt oder Myokardischämie, eine Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose, einen Elektrolytausgleich, die Behandlung einer eventuellen Medikamentenüberdosierung oder auch eine Antibiotikatherapie bei Lyme-Borreliose.

Generell ist eine permanente Schrittmacherversorgung bei symptomatischen Patienten mit Bradykardien nach Ausschluss

behandelbarer reversibler Ursachen oder bei der Notwendigkeit einer antitachykarden Therapie erforderlich. Die Indikationen für eine permanente Schrittmachertherapie bei Sinusknotendysfunktion entsprechend internationaler Leitlinien sind ■ Tab. 3.8 zu entnehmen.

► Eine niedrige Herzfrequenz (auch <40/min) und Pausen (auch >3 s) bei asymptomatischen Herzgesunden sind keine prophylaktische Schrittmacherindikation.

Bei erhaltenem Sinusrhythmus sollten physiologische Schrittmachersysteme mit atrial basierter Stimulation (AAI, DDD) gewählt werden. Besteht eine chronotrope Inkompetenz, ist ein frequenzvariables System (AAIR, DDDR) vorzuziehen. Ein atriales Einkammersystem (AAI) ist nur bei normaler Funktion des AV-Knotens geeignet.

► Da mit steigender Häufigkeit einer rechtsventrikulären Stimulation die Inzidenz einer Herzinsuffizienz zunimmt, sollte die ventrikuläre Stimulationsrate so niedrig wie möglich gehalten werden.

Besteht permanentes Vorhofflimmern, ist die Implantation eines VVI-Schrittmachers mit niedriger Interventionsfrequenz geeignet. Bei nur seltener Schrittmacherbedürftigkeit erscheint die Wahl des Schrittmachersystems von untergeordneter Bedeutung.

Prognose

Die Prognose bei Sinusknotendysfunktion wird vorwiegend durch die kardiale Grunderkrankung und das Alter bestimmt. Bei Patienten mit intermittierendem oder permanentem bradykarden Vorhofflimmern stellen darüber hinaus thromboembolische Komplikationen eine der wesentlichsten Todesursachen dar. Die Implantation eines Schrittmachers vermindert bei Sinusknotendysfunktion nicht die Sterblichkeit.

3.3.2 Karotissinussyndrom

Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Stimulation der Barorezeptoren des Karotissinus, die in der A. carotis interna direkt oberhalb der Bifurkation lokalisiert sind, führt bei Gesunden zu einem geringen Herzfrequenzabfall und einer leichtgradigen Vasodilatation. Bei einem **hypersensitiven Karotissinus** sind diese reflektorischen Antworten verstärkt. Ist ein hypersensitiver Karotissinusreflex mit Symptomen assoziiert, liegt ein **Karotissinussyndrom** vor. Das Karotissinussyndrom ist eine Erkrankung des älteren Menschen. Das männliche Geschlecht dominiert. Gehäuft finden sich bei Patienten eine koro-

■ **Tab. 3.8.** Indikationen zur permanenten Schrittmacherimplantation bei Sinusknotendysfunktion. (Nach (Lemke et al. 2005, Vardas et al. 2007)

Indikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Symptomatische Bradykardie (z. B. <40/min) oder Asystolie (z. B. >3s), auch als Folge einer essenziellen medikamentösen Langzeittherapie	I	C
Symptomatische chronotrope Inkompetenz	I	C
Sinusknotendysfunktion (z. B. Herzfrequenz <40/min oder Asystolie >3s) mit vermutetem Zusammenhang zur klinischen Symptomatik (z. B. Synkopen)	IIa	C
Chronische Herzfrequenz <40/min oder Asystolie >3s im Wachzustand, auch wenn kein direkter Bezug zu den klinischen Symptomen dokumentiert werden konnte oder der Patient nur minimal symptomatisch ist	IIb	C

3.3 · Bradykarde Rhythmusstörungen

nare Herzerkrankung, eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus. Darüber hinaus sind im Bereich des Karotissinus meist eine Arteriosklerose, jedoch selten höhergradige Stenosen nachweisbar.

Klassifikation

Kardioinhibitorische Form. Sie ist durch eine ventrikuläre Asystolie ≥ 3 s auf dem Boden eines Sinusarrestes bzw. sinoatrialen Blocks, seltener aufgrund eines AV-Blocks bei Kopfdrehung oder Kompression des Karotissinus charakterisiert.

Vasodepressorische Form. Nach Stimulation des Karotissinus dominiert eine Hypotension mit systolischem Blutdruckabfall ≥ 50 mmHg ohne gleichzeitige Asystolie oder Frequenzverlangsamung.

Gemischter Typ. Variable Mischformen beider o. g. Subtypen werden in 20–25% beobachtet.

Symptomatik

Beim Karotissinussyndrom treten typischerweise Schwindel, Präsynkopen oder Synkopen durch charakteristische Situationen und Bewegungen (z. B. Kopfdrehen, Rasieren, enger Kragen) auf und können hierdurch provoziert werden.

Diagnostik

Oberflächen-EKG

Während der EKG-Registrierung muss der Patient aufgefordert werden, charakteristische, auslösende Bewegungen durchzuführen. Wird hierdurch eine Asystolie oder ein Blutdruckabfall mit gleichzeitiger klinischer Symptomatik provoziert, ist das Vorliegen eines Karotissinussyndroms sehr wahrscheinlich.

Karotissinusmassage

Bei Verdacht auf ein Karotissinussyndrom kann eine Karotissinusmassage (im Liegen und Stehen) zur Erfassung und Objektivierung zugrunde liegender Arrhythmien herangezogen werden.

⚠ Cave

Zunächst muss eine Auskultation der Karotiden erfolgen, bei Verdacht auf ipsilaterale Karotisstenose ist ein Karotisdrukversuch kontraindiziert.

Darüber hinaus sollte als Notfallmedikation Atropin (1 mg) bereitgehalten werden. Unter EKG-Kontrolle und Blutdruckmessung wird mit mäßigem Druck der Karotissinus für 5 bis max. 10 s massiert. Physiologischerweise treten ein Herzfrequenzabfall von max. 25% der Ausgangsfrequenz oder eine geringe PQ-Verlängerung (maximal AV-Block I. Grades) sowie ein geringer Blutdruckabfall auf.

Ein pathologischer Befund liegt bei einer Asystolie ≥ 3 s oder einem systolischen Blutdruckabfall ≥ 50 mmHg vor. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei älteren Patienten in etwa 30% eine pathologisch verstärkte Reflexantwort provoziert werden kann. Ist diese klinisch stumm, so liegt ein hypersensitiver Karotissinus, jedoch kein Karotissinussyndrom und damit keine Therapieindikation vor. Wesentlich ist somit, durch den Karotisdruk die spontan aufgetretenen Symptome des Patienten zu reproduzieren.

➔ Ein Karotisdrukversuch sollte erst nach einer Digitalispause erfolgen, da Herzglykoside die Reflexantwort verstärken können.

■ **Tab. 3.9.** Indikationen zur permanenten Schrittmacherimplantation bei Karotissinussyndrom. (Nach (Lemke et al. 2005, Vardas et al. 2007))

Indikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Rezidivierende Synkopen bei Stimulation des Karotissinus mit Asystolie >3 s	I	C
Rezidivierende Synkopen ohne direkte Provokation der Ereignisse, aber mit hypersensitivem kardioinhibitorischen Karotissinusreflex	Ila	C

Therapie

Akuttherapie

Zur akuten Behandlung des kardioinhibitorischen Typs des Karotissinussyndroms ist die intravenöse Gabe von Atropin (0,5–1 mg) gut geeignet. Die vasodepressorische Form spricht nur variabel und teilweise unzureichend auf Vagolytika und Sympathikomimetika an.

Langzeittherapie

Bei rezidivierenden Synkopen, die in Zusammenhang mit einer Reizung des Karotissinus stehen, und Nachweis einer kardioinhibitorischen Form vermindert die Implantation eines Schrittmachers deutlich weitere klinische Ereignisse (■ Tab. 3.9). Entsprechend internationaler Leitlinien besteht eine relative Indikation zur Schrittmacherimplantation bei Patienten, die wiederholt Synkopen erleiden, einen hypersensitiven Karotissinusreflex vom kardioinhibitorischen Typ aufweisen, hierdurch jedoch die klinische Symptomatik nicht provoziert werden kann.

Das alleinige Vorliegen eines hypersensitiven Karotissinusreflexes hingegen ergibt keine Indikation für eine Schrittmacherimplantation. Die vasodepressorische Form des Karotissinussyndroms spricht nicht auf eine Schrittmachertherapie an. Bei Patienten mit gemischtem Typ ist die Indikation zur Schrittmacherimplantation in Abhängigkeit der dominierenden Variante individuell zu stellen.

3.3.3 Atrioventrikuläre Blockbilder

Epidemiologie und Pathophysiologie

Atrioventrikuläre (AV-)Blockierungen treten auf, wenn die Vorhoferregung nicht oder nur verzögert auf die Ventrikel übergeleitet wird. AV-Blockierungen müssen von einer physiologischen Unerregbarkeit des refraktären Leitungssystems nach einem vorausgegangenen Impuls abgegrenzt werden (z. B. im Rahmen atrialer Tachykardien). Leitungsverzögerungen bzw. -blockierungen im Bereich der Vorhöfe, des AV-Knotens und/oder des His-Purkinje-Systems können zum Bild eines AV-Blocks führen. Definitionsgemäß werden AV-Blockierungen in Grad I–III eingeteilt (s. unten Klassifikation).

Ein AV-Block Grad I und Grad II Typ Wenckebach kann bei Herzgesunden mit erhöhtem Vagotonus auftreten. Höhergradige AV-Blockierungen sind meist erworben und manifestieren sich besonders in fortgeschrittenem Lebensalter. Sie stellen etwa 50% der Schrittmacherindikation dar. In 10% treten AV-Blockierungen bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion auf. Ursächlich können verschiedene strukturelle Herzerkrankungen oder

AV-verzögernde Medikamente (z. B. β -Blocker, Herzglykoside, herzwirksame Kalziumantagonisten, Antiarrhythmika) zu einem AV-Block führen. Chronische AV-Blockierungen treten meist durch degenerative Veränderungen mit Kalzifizierung und Fibrosierung des spezifischen Leitungssystems auf. Häufig wird ein AV-Block bei kalzifizierender Aortenklappenstenose beobachtet.

Eine besondere Stellung kommt der AV-Blockierung während des akuten Myokardinfarktes zu. Ein AV-Block kann bei inferioren Myokardinfarkten, aber auch bei ausgedehnten anterioren Infarkten auftreten. Ein AV-Block I. Grades ist oft transient durch einen erhöhten Vagotonus bedingt. Höhergradige AV-Blockierungen beruhen auf einer Hypoxie, ischämievermittelten Adenosinausschüttung oder einem Gewebeuntergang. Angaben über die Inzidenz periinfarzieller AV-Blockierungen II.–III. Grades schwanken erheblich (4–30%).

Darüber hinaus können akute AV-Blockierungen durch Entzündungen (z. B. Endokarditis, Myokarditis) entstehen. Im Rahmen einer Sarkoidose werden in bis zu 30% Störungen der AV-Überleitung beobachtet. Seltene Ursachen sind tumoröse Infiltrationen oder neuromuskuläre Erkrankungen (► Übersicht 3.1).

Klassifikation

AV-Block I. Grades

Beim AV-Block I. Grades wird jede atriale Erregung mit konstantem, jedoch verlängertem PQ-Intervall (>200 ms) auf die Ventrikel übergeleitet. Der ventrikuläre Rhythmus ist somit regelmäßig. Bei Patienten mit normaler QRS-Breite liegt in mehr als 90% der Fälle die Leitungsverzögerung im AV-Knoten (verlängertes AH-Intervall) und nur selten im Bereich der Vorhöfe, des His-Bündels oder der Tawara-Schenkel. Bei Patienten mit Schenkelblock findet sich die Leitungsverzögerung in etwa 60% im Bereich des AV-Knotens, bei den übrigen Patienten im His-Purkinje-System.

AV-Block II. Grades

AV-Block II Typ Wenckebach. Das PQ-Intervall verlängert sich progredient bis zu einem plötzlichen Block der atrioventrikulären Überleitung (Ausfall eines QRS-Komplexes). Beim typischen AV-Block Wenckebach verkürzen sich dabei die RR-Intervalle bis zur Blockierung. Die Länge der Wenckebach-Periodik kann variieren. Bei normaler QRS-Komplexbreite ist der AV-Block Typ Wenckebach zumeist im AV-Knoten lokalisiert und kann physiologisch bei Vagotonus auftreten. Bei gleichzeitiger Verlängerung der QRS-Dauer kann die Blockierung im AV-Knoten, im His-Bündel (intra Hisian-Block) oder unterhalb des His-Bündels liegen.

AV-Block II Typ Mobitz II. Es bestehen konstante PP-Intervalle und konstante PR-Intervalle bis zu einer nichtübergeleiteten atrialen Erregung. Die Pause nach einer blockierten Vorhoferregung entspricht dem doppelten vorhergehenden PP-Intervall. Die anatomische Lokalisation des Mobitz-II-Blocks befindet sich zumeist im oder unterhalb des His-Bündels und geht häufig im weiteren Verlauf in einen kompletten AV-Block über.

2:1-AV-Blockierung. Bei einer 2:1-AV-Blockierung kann entweder ein zweitgradiger AV-Block Typ Mobitz I (Wenckebach) oder Mobitz II vorliegen, die Differenzierung aus dem Oberflächen-EKG ist schwierig oder unmöglich. Eine längere EKG-Registrierung mit Übergang in eine 3:2- oder 3:1-Blockierung kann Aufschluss geben, ggf. ist eine Klärung nur durch eine intrakardiale Ableitung möglich.

Höhergradige AV-Blockierung

Von einigen Autoren wird der Begriff der höhergradigen AV-Blockierung für Leitungsstörungen empfohlen, bei denen mehreren konsekutiven P-Wellen kein QRS-Komplex folgt, jedoch keine vollständige AV-Dissoziation (wie beim AV-Block III. Grades) vorliegt.

AV-Block III. Grades

Bei einem AV-Block III. Grades wird keine Vorhoferregung auf die Ventrikel übergeleitet. Es resultiert eine vollständige Dissoziation zwischen P-Wellen und QRS-Komplexen. Der Kammerrhythmus kann auf einem junctionalen Ersatzrhythmus mit einer Frequenz von etwa 40–60/min und schmalen Kammerkomplex (bei fehlendem Schenkelblock) bzw. auf einem ventrikulären Ersatzrhythmus mit breitem Kammerkomplex und einer Frequenz von 20–40/min basieren. Ein angeborener kompletter AV-Block ist meist im AV-Knoten lokalisiert und hat einen junctionalen Ersatzrhythmus. Der erworbene AV-Block tritt in der Regel im His-Purkinje-System auf. Vom kompletten AV-Block muss differenzialdiagnostisch eine AV-Dissoziation bei Sinusbradykardie mit akzeleriertem idioventrikulären Rhythmus abgegrenzt werden, wobei im Unterschied der Kammerrhythmus schneller als der Vorhofrhythmus ist.

Symptomatik

Bei höhergradigen AV-Blockierungen bestehen ähnliche Symptome wie bei anderen bradykarden Rhythmusstörungen. In Abhängigkeit der Kammerfrequenz können Schwindel, Dyspnoe oder eine Leistungsminderung resultieren. Darüber hinaus sind bei plötzlichem hochgradigem AV-Block Synkopen (Adam-Stokes-Anfall) charakteristisch.

Diagnostik

Labor

Bei der Einnahme AV-verzögernder Medikamente und Verdacht auf Überdosierung ist die Bestimmung von Serumspiegeln (z. B. Herzglykoside) sinnvoll. Zudem ist eine Kontrolle der Elektrolyte und bei Verdacht auf eine ursächliche Grunderkrankung eine spezifische Labordiagnostik indiziert.

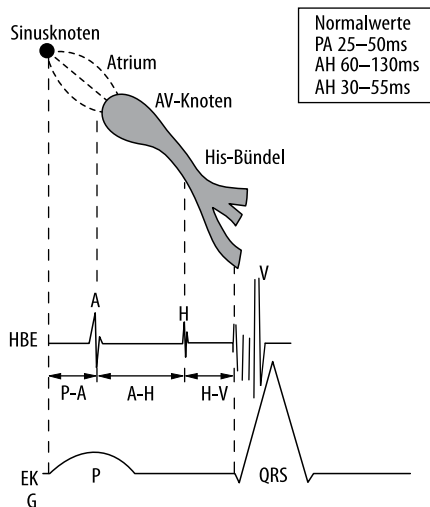
EKG-Registrierung

Die EKG-Registrierung stellt die Methode der Wahl zur Dokumentation von AV-Blockierungen dar. In Abhängigkeit der Häufigkeit können typische Blockbilder (s. o. Klassifikation) bereits im Ruhe-EKG oder Langzeit-EKG erfasst werden. Kann bei unklaren rezidivierenden Synkopen kein pathologischer Befund in der Langzeit-EKG-Registrierung erhoben werden, ist bei einigen Patienten die Implantation eines Ereignisrekorders (► Abschn. 3.3.1) sinnvoll.

Elektrophysiologische Untersuchung

Bei einem dokumentierten symptomatischen AV-Block besteht keine Indikation zu einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung. Nur selten ist bei unklaren Beschwerden und Verdacht auf eine ursächliche AV-Überleitungsstörung die Durchführung einer invasiven Abklärung sinnvoll.

Durch eine invasive, intrakardiale **His-Bündel-Ableitung** lassen sich die intraatriale Leitung, die AV-nodale Leitung sowie die Leitung des His-Purkinje-Systems differenzieren (■ Abb. 3.4). Dies ermöglicht die Lokalisation eines atrioventrikulären Blocks



■ **Abb. 3.4.** Schema des spezifischen intraventrikulären Reizleitungssystems (oben), der im His-Bündel-Elektrogramm ableitbaren Signale (A-Potenzial, H-Potenzial, V-Potenzial) sowie die zeitliche Beziehung zum Oberflächen-EKG (unten). Normalwerte für das P-A-, A-H- und H-V-Intervall sind rechts oben angegeben

im Bereich des AV-Knotens (verlängertes AH-Intervall), im His-Bündel (His >25 ms oder Split-His >20 ms) oder unterhalb des His-Bündels (verlängertes HV-Intervall). Zudem lässt sich durch eine programmierte atriale Stimulation mit Verkürzung des Stimulationsintervalls der Wenckebach-Punkt des AV-Knotens und damit die Leitfähigkeit bestimmen.

Therapie

Akuttherapie

Bei akuten symptomatischen AV-Blockierungen besteht die Indikation zu einer intravenösen medikamentösen Beschleunigung der AV-Überleitung, vorzugsweise mit Atropin (■ Tab. 3.7). Ist keine medikamentöse Stabilisierung des Patienten akut möglich, so muss eine passagere Schrittmacherstimulation erfolgen (► Abschn. 3.2.5).

Darüber hinaus besteht eine Indikation zur temporären Schrittmacherstimulation bei postoperativ neu aufgetretenem AV-Block Grad III auch im asymptomatischen Stadium sowie periinfarziell bei Patienten mit AV-Block Grad II Typ Mobitz II oder AV-Block Grad III.

Langzeittherapie

Nach Möglichkeit sollten alle AV-verzögernden Medikamente abgesetzt werden. Ist eine Therapie mit bradykardisierenden Pharmaka unumgänglich, kann sich bei höhergradiger AV-Blockierung hieraus eine Schrittmacherindikation ergeben. Insgesamt richtet sich die Entscheidung, einen Schrittmacher bei AV-Blockierungen zu implantieren, nach der Symptomatik und der Prognose (■ Tab. 3.10).

Nach abgelaufenem Myokardinfarkt sollten Patienten mit persistierendem AV-Block II. oder III. Grades mit einem Schrittmacher versorgt werden. Das Zeitintervall wird dabei variabel mit 2–4 Wochen angegeben (■ Tab. 3.11). Generell sind bei AV-Blockierungen Zweikammerschrittmacher (DDD) vorzuziehen, um einen physiologischen Kontraktionsablauf zwischen Vorhöfen und Ventrikeln zu gewährleisten. Lediglich bei sehr seltener Schrittmacherpflichtigkeit erscheint die

■ **Tab. 3.10.** Indikationen zur permanenten Schrittmacherimplantation bei erworbenen AV-Blockierungen. (Nach (Lemke et al. 2005, Vardas et al. 2007)

Indikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Permanenter AV-Block Grad III	I	C
AV-Block Grad III und Grad II mit bradykardieassoziierten Symptomen	I	C
Intermittierender AV-Block Grad III und Grad II Typ Mobitz II mit breitem QRS-Komplex	I	B
AV-Block Grad III in Zusammenhang mit AV-Knoten-Ablation oder Klappenoperation	I	C
AV-Block Grad III und Grad II bei neuromuskulären Erkrankungen wie z. B. myotone muskuläre Dystrophie, Kearns-Sayre-Syndrom, Erb-Dystrophie, wegen unvorhersehbarer Progression der AV-Überleitungsstörung	I	B
Asymptomatischer AV-Block Grad III und Grad II Typ Mobitz II intermittierend im Wachzustand oder bei linksventrikulärer Dysfunktion	IIa	C
Asymptomatischer AV-Block Grad II mit intra- oder infra-His-Lokalisation	IIa	B
AV-Block Grad I >300 ms bei symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz	IIb	C
Asymptomatischer AV-Block Grad II Typ Weckebach bei älteren Patienten >70 Jahre oder bei systolischer Dysfunktion	IIb	C
Neuromuskuläre Erkrankungen (s. oben) mit AV-Block Grad I wegen unvorhersehbarer Progression der AV-Überleitungsstörung	IIb	B

■ **Tab. 3.11.** Indikationen zur permanenten Schrittmacherimplantation bei AV-Blockierungen im Rahmen eines Myokardinfarktes. (Nach (Lemke et al. 2005, Vardas et al. 2007)

Indikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Persistierender (>2 Wochen) AV-Block Grad II Typ Mobitz II oder Grad III	I	C
Transienter infranodaler AV-Block mit begleitendem Schenkelblock	IIa	B
Vorbestehender Schenkelblock und transienter AV-Block Grad II Typ Mobitz II oder Grad III	IIb	B

Wahl des Schrittmachersystems von untergeordneter Bedeutung.

Prognose

AV-Blockierungen I. Grades sowie II. Grades Typ Wenckebach sind prognostisch günstig und treten häufig physiologisch bei Herzgesunden mit erhöhtem Vagotonus auf. Nur in Ausnahmefällen kommt es bei einem AV-Block Grad II Typ Wenckebach, besonders in höherem Alter > 70 Jahre, mit infranodaler Lokalisation zu Symptomen einschließlich synkopaler Anfälle.

- Der AV-Block II. Grades Typ Mobitz II geht nicht selten in weiteren Verlauf in einen kompletten AV-Block über und birgt die Gefahr eines Adam-Stokes-Anfalls. Bei natürlichem Verlauf liegt die Einjahresletalität des kompletten AV-Blocks bei etwa 50%.

Durch eine Schrittmacherimplantation kann die Überlebensrate dieser Patienten signifikant verbessert werden, die Prognose ist in Abhängigkeit von der Grunderkrankung aber schlechter als in der Normalbevölkerung.

Bei periinfarziellen Leitungsstörungen und Bradykardien wird die Prognose wesentlich durch die Infarktgröße beeinflusst.

3.3.4 Intraventrikuläre Leitungsverzögerung

Epidemiologie und Pathophysiologie

Intraventrikuläre Leitungsstörungen und Schenkelblöcke sind häufig und treten besonders in höherem Lebensalter auf. Linkschenkelblöcke sind oft mit einer fortgeschrittenen dilatativen oder ischämischen Kardiomyopathie verbunden und stellen bei diesen Patienten einen unabhängigen Risikofaktor dar. Komplette Rechtsschenkelblöcke finden sich gehäuft bei Rechtsherzbelastung (z. B. Cor pulmonale) sowie nach kardiochirurgischen Korrekturoperationen (z. B. Fontaine-Operation). Darüber hinaus können intraventrikuläre Leitungsstörungen intermittierend frequenzabhängig bei Überschreiten der Refraktärzeit des entsprechenden Faszikels auftreten (besonders funktioneller Rechtsschenkelblock).

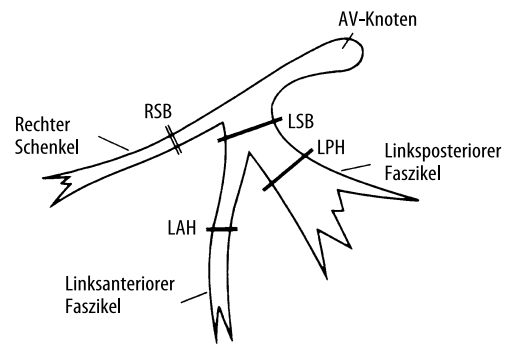
Intraventrikuläre Blockierungen bergen die potentielle Gefahr, in einen trifaszikulären Block und damit funktionell kompletten AV-Block überzugehen. Das Risiko ist bei verschiedenen Leitungsstörungen unterschiedlich hoch.

- Eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines trifaszikulären Blocks besteht bei dem Wechsel zwischen verschiedenen bifaszikulären Blockierungen, da dies Ausdruck einer Erkrankung aller 3 Faszikel ist.

Bei einem isolierten asymptomatischen bifaszikulären Block, auch bei begleitendem AV-Block Grad I, wird das Risiko eines kompletten AV-Blocks hingegen als relativ gering eingeschätzt. Eine Ausnahme stellen Patienten mit bifaszikulärem Block und sehr langem AV-Block I. Grades mit einem HV-Intervall > 100 ms sowie Patienten mit bifaszikulärem Block und ungeklärter Synkope dar.

Symptomatik

Beschwerden von Patienten mit intraventrikulären Leitungsstörungen sind zumeist durch die kardiale Grunderkrankung bedingt.



■ **Abb. 3.5.** Schema des spezifischen intraventrikulären Reizleitungssystems. LAH linksanteriorer Hemiblock; LPH linksposteriore Faszikel; RSB Rechtsschenkelblock; LSB Linksschenkelblock

Diagnostik

Da bei Patienten mit intraventrikulären Leitungsstörungen meist eine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegt, sollte bei vorher nicht bekannten Schenkelblockbildern nach einer kardialen Grunderkrankung gefahndet werden. Dies schließt speziell die Abklärung einer möglichen koronaren Herzerkrankung oder Kardiomyopathie ein.

EKG-Registrierung

Entsprechend der strukturellen Aufzweigung des spezifischen Leitungssystems im Bereich der Ventrikel in 3 Faszikel (► Abschn. 3.1.1) besteht ein monofaszikulärer intraventrikulärer Block bei einem kompletten Rechtsschenkelblock, einem linksanterioren Hemiblock oder einem linksposterioren Hemiblock (■ Abb. 3.5). Ein bifaszikulärer Block liegt bei einem kompletten Linksschenkelblock oder bei einem Rechtsschenkelblock in Kombination mit einem linksanterioren bzw. einem linksposterioren Hemiblock vor (bzgl. der genauen EKG-Definitionen sei auf EKG-Lehrbücher verwiesen). Bei symptomatischen Patienten ist die Durchführung eines Langzeit-EKG zur Dokumentation kompletter AV-Blockierungen hilfreich.

Elektrophysiologische Untersuchung

Treten bei einem Patienten mit bifaszikulärem Block Symptome auf, für die es im Langzeit-EKG kein Korrelat gibt, so kann eine elektrophysiologische Untersuchung erforderlich werden. Bei dem zusätzlichen Nachweis einer infranodalen AV-Leitungsstörung mit einem langen HV-Intervall (> 100 ms) kann sich eine Schrittmacherindikation ergeben.

Therapie

Akuttherapie

Geht ein bifaszikulärer Block akut in eine komplette AV-Blockierung über, sollten intravenös Vagolytika oder Sympathikomimetika (■ Tab. 3.7) verabreicht werden. Häufig sind diese Medikamente jedoch unwirksam. Mit Orciprenalin können jedoch sekundäre Schrittmacherzentren akzeleriert werden. Durch diesen schnelleren Ersatzrhythmus kann ggf. die Zeit bis zur temporären Schrittmacherimplantation überbrückt werden, die bei diesen Patienten meist erforderlich wird (► Abschn. 3.2.5).

Langzeittherapie

Zur Langzeitbehandlung kann entsprechend internationaler Leitlinien (■ Tab. 3.12) die Implantation eines Schrittmachers bei

Tab. 3.12. Indikationen zur permanenten Schrittmacherimplantation bei chronischem bi-/trifaszikulären Block. (Nach Lemke et al. 2005, Vardas et al. 2007)

Indikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Zusätzlicher AV-Block Grad II Typ Mobitz II oder intermittierender AV-Block Grad III	I	B
Wechsel zwischen unterschiedlichen Schenkelblockbildern	I	C
Unklare Synkopen nach Ausschluss anderer Ursachen	IIa	B
Zufällige Dokumentation einer Verlängerung des HV-Intervalls >100 ms oder eines Stimulations-induzierten Blocks unterhalb des His-Bündels in einer elektrophysiologischen Untersuchung	IIa	B
Jeglicher faszikuläre Block bei neuromuskulären Erkrankungen (s. oben) wegen unvorhersehbarer Progression	IIb	B

trifaszikulärem Block, bifaszikulärem Block und AV-Block II. Grades Typ Mobitz II sowie bei symptomatischen Patienten mit bifaszikulärem Block und AV-Verzögerung mit verlängertem HV-Intervall (>100 ms) gegeben sein. Bei symptomatischen Patienten mit isoliertem bifaszikulärem Block besteht eine relative Indikation zu einer Schrittmacherversorgung. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit Schenkelblock und periinfarziellen transienten kompletten AV-Block aufgrund eines erhöhten Risikos eine Schrittmachertherapie erfolgen.

Prognose

Bei Patienten mit wechselnden Blockbildern besteht eine erhöhte Inzidenz kompletter AV-Blockierungen. Bei Patienten mit Synkopen, bifaszikulärem Block und unauffälliger elektrophysiologischer Untersuchung konnte im Langzeitverlauf gezeigt werden, dass in 42% paroxysmale AV-Blockierungen und Asystolien auftraten. Insgesamt wird die Prognose von Patienten mit intraventrikulären Leitungsstörungen jedoch entscheidend von der kardialen Grunderkrankung bestimmt.

3.3.5 Bradyarrhythmia absoluta

Epidemiologie und Pathophysiologie

Eine Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern liegt bei einer mittleren Kammerfrequenz unter 60/min vor. Zumeist basiert das Vorhofflimmern bei diesen Patienten auf einer strukturellen Herzerkrankung (► Abschn. 3.4.7). Darüber hinaus besteht eine Verzögerung der AV-Überleitung, die nicht selten medikamentös bedingt ist (z. B. Herzglykoside, β -Blocker, Kalziumantagonisten). Aufgrund häufiger intermittierender tachykarder Phasen kann auf die bradykardisierende Medikation jedoch oft nicht verzichtet werden.

Symptomatik

Bei einer ausgeprägten Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern können, in Abhängigkeit der Kammerfrequenz, Schwindel, eine Leistungsminderung sowie klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz auftreten.

Diagnostik

EKG-Registrierung

Im Oberflächen-EKG oder Langzeit-EKG sind keine P-Wellen, sondern Vorhofflimmerwellen erkennbar. Eine Bradyarrhythmia absoluta wird klinisch meist erst symptomatisch bei einer mittleren Kammerfrequenz unter 40/min. Darüber hinaus können variable Pausen auftreten. Bei Vorhofflimmern gelten je-

doch Pausen bis 2,8 s tagsüber und bis 4 s nachts als Normalbefund.

- Bei Vorhofflimmern mit langsamer regelmäßiger Kammerfrequenz (meist Frequenzschwankung <10%) ist von einem totalen AV-Block auszugehen.

Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG eignet sich zur Beurteilung des Herzfrequenzanstiegs unter körperlicher Anstrengung. Bei Patienten mit bradykardem Vorhofflimmern liegt nicht selten eine chronotrope Inkompetenz vor, die zu einer Leistungseinschränkung führen kann.

Therapie

Akuttherapie

Bei akut symptomatischen Bradykardien mit Schwindel oder Herzinsuffizienz sollten Medikamente zur Beschleunigung der AV-Überleitung intravenös appliziert werden, zumeist Atropin (► Tab. 3.7).

Langzeittherapie

Da oft eine Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern auf AV-verzögernden Medikamenten beruht, sollte überprüft werden, ob diese Medikamente abgesetzt werden können. Häufig ist eine Fortführung bradykardisierender Pharmaka jedoch aufgrund intermittierender tachykarder Phasen (Bradykardie-/Tachykardiesyndrom) erforderlich. Eine Indikation zur Schrittmacherimplantation besteht bei einer langsamen Kammerfrequenz und langen Pause, die eindeutig im Zusammenhang mit Symptomen stehen, auch unter unverzichtbar bradykardisierender Medikation (► Tab. 3.13).

3.4 Supraventrikuläre Tachykardien

Supraventrikuläre Tachykardien können auf das Vorhofmyokard beschränkt sein (inadäquate Sinustachykardie, Sinusknoten-Reentrytachykardie, ektope atriale Tachykardie, atriale Makro-Reentrytachykardien, ektope junctionale Tachykardie, AV-Knoten-Reentrytachykardie) oder auf einer akzessorischen Leitungsbahn (sog. vorhofassozierte Tachykardie) beruhen. Supraventrikuläre Tachykardien haben meist einen schmalen QRS-Komplex, können aber auch mit einem breiten QRS-Komplex (Aberration, vorbestehender Schenkelblock, Leitung über akzessorische Bahn) einhergehen.

■ **Tab. 3.13.** Indikation zur permanenten Schrittmacherimplantation bei Bradyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern (Nach Lemke et al. 2005; Vardas et al. 2007)

Indikation	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Bradykardes Vorhofflimmern (z. B. <40/min) oder lange Pausen (z. B. tags >3s, nachts >4s) mit sicherer Korrelation zu Symptomen	I	C
Vorhofflimmern mit langsamer <i>regelmäßiger</i> Kammerfrequenz und breitem QRS-Komplex	I	C
Vorhofflimmern mit langsamer Kammerfrequenz (z. B. <40/min) oder langen Pausen (z. B. tagsüber >3s, nachts >4s) mit wahrscheinlichem Zusammenhang zu klinischen Symptomen	IIa	C
Vorhofflimmern mit langsamer <i>regelmäßiger</i> Kammerfrequenz und schmalem QRS-Komplex	IIa	C
Vorhofflimmern mit langsamer <i>unregelmäßiger</i> Kammerfrequenz und breitem QRS-Komplex	IIa	C
Vorhofflimmern mit langsamer <i>unregelmäßiger</i> Kammerfrequenz und schmalem QRS-Komplex	IIb	C

3.4.1 Sinustachyarrhythmien

Epidemiologie und Pathophysiologie

Definitionsgemäß besteht eine Sinustachykardie bei einem Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz, die höher als 100/min ist. Die häufigste Form einer Sinustachykardie stellt die physiologische Belastungstachykardie dar. Unter körperlicher oder emotionaler Belastung kann die Herzfrequenz je nach Alter auf bis zu 180/min, selten 200/min ansteigen. Darüber hinaus können verschiedene Grunderkrankungen sekundär zu einer Sinustachykardie bereits in Ruhe führen (► Übersicht 3.2).

Übersicht 3.2. Ursachen einer Sinustachykardie

- Hyperthyreose
- Fieber
- Anämie
- Herzinsuffizienz
- Tumorerkrankungen
- Medikamentöse Therapie (z. B. Sympathomimetika, Theophylline)
- Genussmittel (z. B. Kaffee, Nikotin, Alkohol)
- Andere Ursachen

Bei einer **inadäquaten Sinustachykardie** besteht eine permanent erhöhte Grundfrequenz ohne o.g. auslösende Ursachen. Pathophysiologisch wird eine gesteigerte Automatie des Sinusknoten bzw. eine abnorme autonome Regulation angenommen. Häufig handelt es sich aber auch um fokale atriale Tachykardien aus der Region des Sinusknotens.

Zudem liegt selten eine **Sinusknoten-Reentrytachykardie** vor, die zumeist als kurze abrupte Salven auftritt. Die Tachykardie basiert auf einer Kreiserregung im Sinusknotenareal. Ungeklärt ist, ob zusätzlich paranodales Myokar (z. B. Crista terminalis) involviert ist.

Symptomatik

Eine physiologische Sinustachykardie bereitet in der Regel keine Beschwerden. Eine Bedarfstachykardie bei anderen Grunderkrankungen wird von einigen Patienten als Palpitation oder Herzrasen verspürt. Oft stehen jedoch Symptome der Grunderkrankung im Vordergrund. Die inadäquate Sinustachykardie verursacht bei einem Teil der Patienten Palpitationen bzw. Herz-

rasen. Die Sinusknoten-Reentrytachykardie kann mit ähnlichen Symptomen (Herzjagen, Schwindel, Harndrang) wie andere Formen paroxysmaler Tachykardien (z. B. AV-Knoten-Reentrytachykardie) verbunden sein.

Diagnostik Umfelddiagnostik

Bei einer persistierenden Sinustachykardie, die nicht durch eine emotionale oder körperliche Belastung erklärbar ist, sollte zunächst nach einer auslösenden Ursache und möglichen Grunderkrankung gesucht werden (► Übersicht 3.2).

EKG-Registrierung

Im Oberflächen-EKG ist die Sinustachykardie durch eine Schmalkammerkomplex-Tachykardie charakterisiert, wobei jedem QRS-Komplex eine P-Welle mit gleicher Morphologie wie bei normofrequentem Sinusrhythmus vorausgeht. Die Langzeit-EKG-Registrierung ist gut geeignet, um den Beginn und das Ende zu dokumentieren. Die Sinusknoten-Reentrytachykardie fängt anders als die Sinustachykardie plötzlich an und endet ebenso abrupt. Die Frequenz der Sinusknoten-Reentrytachykardie liegt meist bei 130-140/min. Bei der inadäquaten Sinustachykardie ist häufig die physiologische Tag-Nacht-Rhythmik der Herzfrequenz vermindert oder aufgehoben.

Elektrophysiologische Untersuchung

Die Indikation zur elektrophysiologischen Untersuchung besteht bei unklarer supraventrikulärer Tachykardie. Die endokardiale Aktivierungssequenz ist identisch zum Sinusrhythmus. Nicht selten ergibt sich die Diagnose einer ektop atrialen Tachykardie mit einem Fokus nahe dem Sinusknoten.

Therapie

Eine physiologische Sinustachykardie stellt selbstverständlich keine Indikation für eine Behandlung dar. Bei einem gesteigerten Sympathikotonus bzw. einer Bedarfstachykardie auf dem Boden einer anderen Grunderkrankung steht die Behandlung dieser Erkrankung wenn möglich ganz im Vordergrund. Symptomatisch kann zur Beschwerdebesserung eine β -Blockermedikation sinnvoll sein.

Eine Sinusknoten-Reentrytachykardie kann oft durch ein Valsalva-Manöver terminiert werden. Bei einer inadäquaten Sinustachykardie und Sinusknoten-Reentrytachykardie mit therapiebedürftigen Symptomen sollte präferentiell ebenfalls eine β -Blockermedikation initiiert werden. Bei medikamentös thera-

pierefraktären Fällen kann eine Sinusknotenmodulation mittels Katheterablation erwogen werden (akuter Erfolg 76%). Mögliche Komplikationen umfassen eine Phrenicusparese, Stenose der Cava superior oder Schrittmacherpflicht bei komplettem Sinusarrest.

3.4.2 Atriale Extrasystolie/Fokal atriale Tachykardie

Epidemiologie und Pathophysiologie

Atriale Extrasystolen treten oft bei Herzgesunden auf und sind prognostisch ohne Bedeutung. Sie werden durch eine Steigerung des Sympathikotonus z. B. durch Genussmittel (Koffein, Nikotin, Alkohol), eine Hyperthyreose oder sympathikomimetische Medikamente (z. B. Theophyllin) provoziert. Gehäuft findet sich eine supraventrikuläre Extrasystolie bei strukturellen Herzerkrankungen (z. B. Cor pulmonale). Atriale Salven können Vorläufer von atrialen Tachykardien oder auch von fokalem Vorhofflimmern sein. Prinzipiell können atriale Extrasystolen überall im Vorhoffmyokard entstehen.

Fokal atriale Tachykardien machen 10-15% aller paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien aus. Sie können ebenfalls irgendwo im Vorhoffmyokard induziert werden, meist im Bereich der Crista terminalis, der AV-Klappen oder Pulmonalvenostien. Hinsichtlich der Pathomechanismen lassen sich unifokale oder multifokale ektope Vorhofftachykardien unterscheiden. Pathophysiologisch basieren sie wahrscheinlich auf einer gesteigerten Automatie bzw. getriggerten Aktivität. Die Tachykardien können paroxysmal plötzlich auftreten oder permanent anhalten. Multifokale atriale Tachykardien werden gehäuft bei einer Digitalisüberdosierung oder bei schweren kardialen Erkrankungen (z. B. akutes/chronisches Cor pulmonale, Myokardinfarkt) beobachtet.

Symptomatik

Eine supraventrikuläre Extrasystolie ist häufig asymptomatisch, kann aber auch mit Palpitationen einhergehen. Atriale Tachykardien treten meist paroxysmal auf und sind oft nur von kurzer Dauer. Gelegentlich können sie jedoch über Stunden persistieren oder als permanente (»incessant«) Tachykardien anhalten. Fokale Vorhofftachykardien zeigen typischerweise einen langsamen Beginn und ein langsames Ende (»worming up«, »cooling down«). Die Patienten geben Herzrasen, Schwindel oder Dyspnoe an. Bei permanenten Tachykardien mit schneller Frequenz (>120/min) kann eine reversible tachykardieinduzierte Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienzbeschwerden resultieren.

Diagnostik

EKG-Registrierung

Bei **atrialen Extrasystolen** finden sich im Oberflächen-EKG vorzeitige P-Wellen mit einer anderen Morphologie als während des Sinusrhythmus. Fallen die P-Wellen so früh ein, dass der AV-Knoten noch refraktär ist, findet sich hinter der P-Welle kein QRS-Komplex.

Bei der **fokalen atrialen Tachykardie** unterscheidet sich ebenfalls die Morphologie der P-Welle vom Sinusrhythmus und kann bei multifokaler Ektopie von Schlag zu Schlag variieren. Die Frequenz einer atrialen Tachykardie liegt typischerweise zwischen 150–250/min. Im Langzeit-EKG lassen sich speziell der Beginn sowie das Ende der Tachykardie beurteilen.

Elektrophysiologische Untersuchung

Bei einer atrialen Extrasystolie besteht keine Indikation zur invasiven elektrophysiologischen Untersuchung. Bei atrialer Tachykardie ist eine elektrophysiologische Untersuchung oft zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von anderen paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien sinnvoll.

Therapie

Eine **atriale Extrasystolie** bedarf in der Regel keiner Therapie. Im Vordergrund steht die Aufklärung des Patienten über die Harmlosigkeit der Herzrhythmusstörungen. Bei ausgeprägten Palpitationen kann ggf. eine symptomatische Therapie präferentiell mit einem β -Blocker eingeleitet werden.

Bei **fokal atrialen Tachykardien** besteht die Indikation zu einer Therapie bei symptomatischen Patienten sowie bei permanenten Formen mit der potentiellen Gefahr einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie.

Akuttherapie (► Übersicht 3.3)

In der Akutsituation können β -Blocker oder Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ die AV-Überleitung verzögern. Bei einigen Patienten kann durch Klasse-I-Antiarrhythmika oder Klasse-III-Antiarrhythmika eine atriale Tachykardie terminiert werden. Klasse-I-Antiarrhythmika sollten jedoch nur nach Gabe einer AV-verzögernden Medikation eingesetzt werden, da sonst durch Verlangsamung der atrialen Tachykardie im Vorhof eine 1:1-Überleitung mit schneller Kammerfrequenz induziert werden kann. Eine elektrische Kardioversion ist akut selten erforderlich.

Da der AV-Knoten nicht in den arrhythmogenen Mechanismus einbezogen ist, können Valsalva-Manöver atriale Tachykardien nicht terminieren.

Übersicht 3.3. Akuttherapie paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien

- Vagale Manöver (unwirksam bei atrialer Tachykardie)
- Adenosin 8–16 mg i. v. (unwirksam bei atrialer Tachykardie)
- β -Blocker i. v. (z. B. Metoprolol 5 mg)
- Verapamil 5–10 mg i. v. (nicht bei WPW-Syndrom mit Vorhofflimmern)
- Propafenon (1–2 mg/kgKG), Flecainid (1 mg/kgKG), Ajmalin (1 mg/kgKG) i. v.
- Digitoxin 0,25–1,0 mg i. v., Digoxin 0,4–0,6 mg i. v. (geringe Akutwirkung; nicht bei WPW-Syndrom mit Vorhofflimmern)
- Amiodaron 5 mg/kgKG i. v.
- Überstimulation
- Elektrische Kardioversion

Langzeittherapie

Wenn möglich, sollte speziell bei multifokalen Tachykardien die Behandlung einer ursächlichen Grunderkrankung (besonders Lungenerkrankungen) im Vordergrund stehen. Ggf. kann die Reduktion einer Theophyllinmedikation hilfreich sein.

Eine antiarrhythmische Langzeittherapie bei atrialer Tachykardie ist entweder medikamentös oder durch Katheterablation möglich. Eine medikamentöse Behandlung kann mit β -Blockern,

Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp sowie mit Klasse-I- (nicht bei struktureller Herzerkrankung!) oder Klasse-III-Antiarrhythmika erfolgen.

Die Hochfrequenzkatheterablation stellt eine sinnvolle Therapiealternative zumeist nach Versagen eines medikamentösen Behandlungsversuchs dar. Als hilfreich haben sich dreidimensionale Mappingverfahren erwiesen. Die Erfolgsrate einer Ablation liegt bei etwa 86%, die Rezidivhäufigkeit bei ca. 8% (Kuck et al. 2007).

3.4.3 AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT)

Epidemiologie und Pathophysiologie

Die AV-Knoten-Reentrytachykardie stellt die häufigste Form einer paroxysmalen supraventrikulären Tachykardie dar. Zumeist manifestiert sie sich im jugendlichen Alter. Frauen sind häufiger als Männer betroffen.

Pathophysiologisch geht man von einer funktionellen Längsdissoziation im Bereich des AV-Knotens aus (Abb. 3.6 a–c). Hierdurch resultieren im Bereich des Koch-Dreiecks eine superior-anteriore Bahn mit zumeist schneller Leitungsfähigkeit und langer Refraktärzeit sowie eine inferior-posteriore Leitungsbahn mit zumeist langsamer Leitungsfähigkeit und relativ kurzer Refraktärzeit.

Bei der AV-Knoten-Reentrytachykardie vom gewöhnlichen Typ (typische Form, »Slow-fast-Form«) kommt es, z. B. durch eine atriale Extrasystole, aufgrund der langen Refraktärzeit zu einer Blockade der antegraden Leitung in der schnellen Bahn. Die Erregungsausbreitung läuft stattdessen antegrad über die langsame Bahn und kann nach Erholung der schnellen Bahn über diese retrograd den Vorhof wieder erreichen. Hierdurch resultiert eine Kreiserregung. Vorhöfe und Ventrikel werden nahezu gleichzeitig erregt.

Bei der AV-Knoten-Reentrytachykardie vom ungewöhnlichen Typ (untypische Form, »Fast-slow-Form«) erfolgt die Kreiserregung in umgekehrter Richtung. Die retrograde Leitung läuft über die langsame Bahn, die eine längere Refraktärzeit hat. Die Vorhoferregung ist somit später als die der Kammer. Diese Form tritt in etwa 10% der Fälle auf. Selten sind zwei langsamleitende Regionen in den Tachykardiemechanismus einbezogen (»Slow-slow-Form«).

Symptomatik

AV-Knoten-Reentrytachykardien treten plötzlich mit abruptem Beginn und abruptem Ende auf. Die Herzfrequenz liegt zumeist zwischen 160–220/min. Die Beschwerden sind im Wesentlichen abhängig von der Frequenz und Dauer der Rhythmusstörung. Typischerweise wird über Palpitationen, Herzrasen, Schwindel und eine Belastungseinschränkung geklagt. Nach Tachykardieende setzt ein vermehrter Harndrang ein. Da bei der typischen AV-Knoten-Reentrytachykardie Vorhöfe und Kammern gleichzeitig gegen die geschlossenen AV-Klappen kontrahieren, kann diese Vorhofpfropfung von Patienten als verstärkter Pulsschlag im Hals verspürt werden. Klinisch kann ein prominenter Jugularvenenpuls nachweisbar sein.

Diagnostik

Anamnese

Durch Schilderung typischer Tachykardien mit abruptem Beginn und plötzlichem Ende sowie charakteristischer Symptome kann häufig bereits anamnestisch ein wesentlicher Hinweis auf das

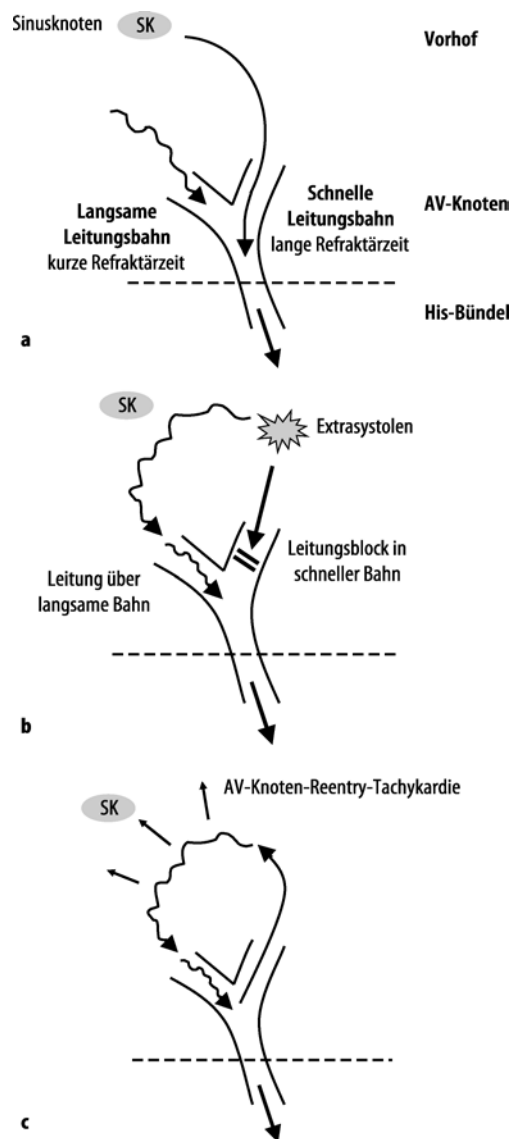


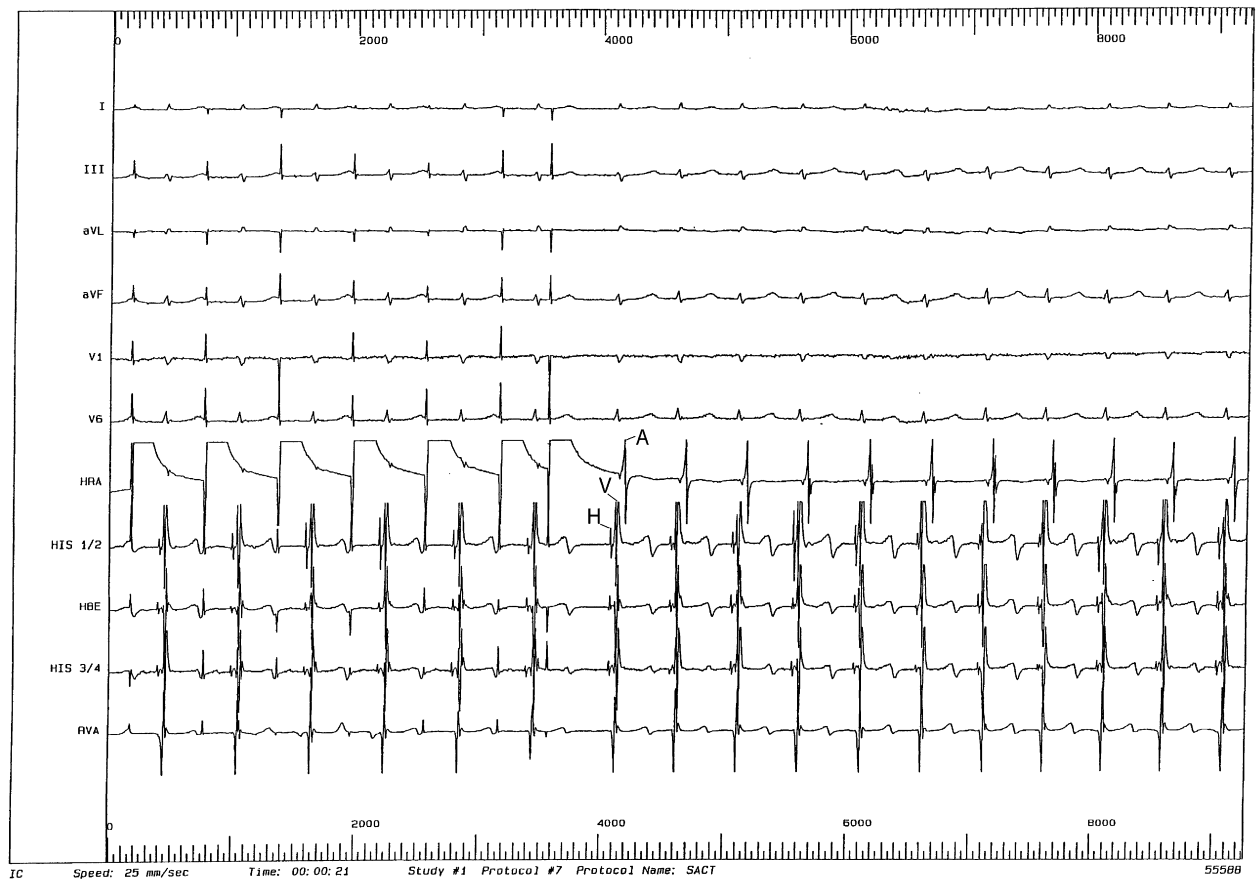
Abb. 3.6a–c. Mechanismus einer AV-Knoten-Reentrytachykardie vom gewöhnlichen Typ. Im Bereich des Koch-Dreiecks findet sich eine superior-anteriore schnelle Leitungsbahn sowie eine inferior-posteriore langsame Leitungsbahn. Durch Blockade der antegraden Leitung in der schnellen Bahn können eine Kreiserregung und damit eine AV-Knoten-Reentrytachykardie entstehen

Vorliegen einer AV-Knoten-Reentrytachykardie gewonnen werden. Eine klare Abgrenzung gegenüber einer AV-Reentrytachykardie bei akzessorischer Leitungsbahn ist jedoch nicht möglich. Zur weiteren Therapieplanung sind Häufigkeit und Dauer der Arrhythmien zu erfragen.

EKG-Registrierung

Es zeigt sich eine Tachykardie mit schmalem Kammerkomplex (Ausnahme bei Schenkelblock). Aufgrund der fast gleichzeitigen Erregung von Vorhof und Kammer sind bei der typischen AV-Knoten-Reentrytachykardie P-Wellen oft nicht nachweisbar oder liegen unmittelbar vor bzw. hinter dem QRS-Komplex.

Bei der atypischen AV-Knoten-Reentrytachykardie ist der RP-Abstand zumeist größer als der PR-Abstand. Während des



■ **Abb. 3.7.** Induktion einer typischen AV-Knoten-Reentrytachykardie durch atriale Stimulation. Bei Verkürzung des Kopplungsintervalls der

atrialen Stimuli tritt ein AH-Sprung auf und die Tachykardie wird induziert

Sinusrhythmus zeigt sich bei einigen Patienten mit AV-Knoten-Reentrytachykardie ein verkürztes PQ-Intervall ($<0,12$ s). Somit besteht formal ein Lown-Ganong-Levine-Syndrom (LGL-Syndrom). Mittels Langzeit-EKG oder Eventrekorder (► Abschn. 3.3.1) können akuter Beginn und Ende beurteilt werden.

Elektrophysiologische Untersuchung

Eine Indikation zur invasiven elektrophysiologischen Untersuchung besteht bei symptomatischen Tachykardien unbekannter Ätiologie zur Klärung des Arrhythmiemechanismus in Ablationsbereitschaft.

Bei der typischen AV-Knoten-Reentrytachykardie findet sich charakteristischerweise bei atrialer Stimulation mit Verkürzung des Kopplungsintervalls ein plötzlicher AH-Sprung, wenn die schnelle Leitungsbahn refraktär wird und die antegrade Leitung auf die langsame Bahn übergeht (■ Abb. 3.7). Dieser AH-Sprung geht meist der Induktion der AV-Knoten-Reentrytachykardie voraus. Während laufender Tachykardie zeigt sich in der His-Bündel-Registrierung ein fast gleichzeitiges Potenzial von Vorhof und Kammer (VA-Intervall <60 ms).

Die Tachykardie kann z. T. auch durch schnelle atriale Stimulation nahe des Wenckebach-Punktes induziert werden. Bei einigen Patienten ist ein Auslösen nur nach Parasympathikolyse (Atropin 0,5–1,0 mg i. v.) oder Sympathikomimetikagabe (Isoproterenol 0,2–0,5 mg i. v.) möglich. Eine Terminierung kann durch atriale oder ventrikuläre Stimulation erfolgen.

Bei der atypischen AV-Knoten-Reentrytachykardie lässt sich die duale Leitungsfähigkeit des AV-Knotens retrograd durch ventrikuläre Stimulation belegen.

Therapie Akuttherapie

- Die Unterbrechung einer AV-Knoten-Reentrytachykardie wird durch eine Leitungsverzögerung im Bereich des AV-Knotens möglich. Dies kann durch vagale Manöver (Valsalva-Manöver, kaltes Wasser trinken, Karotisdruk) erzielt werden.

Sind diese Maßnahmen ineffektiv so gilt als Medikament der ersten Wahl die rasche intravenöse Gabe von Adenosin (8–16 mg). Hierunter ist eine Terminierung fast immer möglich. Alternative Medikation siehe ► Übersicht 3.3. Nur in Ausnahmefällen wird eine atriale Überstimulation oder elektrische Kardioversion zur akuten Terminierung erforderlich.

Langzeittherapie (■ Tab. 3.14)

Die Indikation zu einer Dauertherapie bei AV-Knoten-Reentrytachykardie muss in Abhängigkeit der Symptomatik sowie der Häufigkeit und Dauer der Tachykardiepisoden gestellt werden. Bei kurzen, seltenen und oligosymptomatischen Tachykardien kann auf eine Rezidivprophylaxe verzichtet werden. Diese Patienten sollten über die Durchführung vagaler Manöver aufgeklärt werden.

■ **Tab. 3.14.** Langzeittherapie paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardien

Therapie		Dosis
Katheterablation (Therapie der Wahl bei AV-Knoten- und AV-Reentrytachykardie)		
β-Blocker (z. B. Bisoprolol)		5–10 mg
Verapamil (nicht bei WPW-Syndrom)		3-mal 80–120 mg
Selten Amiodaron		1-mal 200 mg
Bei Herzgesunden	Sotalol	2-mal 80–160 mg
	Flecainid	2-mal 100 mg
	Propafenon	2-mal 300–450 g

Bei symptomatischen Patienten besteht prinzipiell die Möglichkeit einer medikamentösen, AV-verzögernden Behandlung oder Katheterablation. Aufgrund der hohen Erfolgsraten (>95%) und niedrigen Komplikationen (AV-Block in <1%) steht die kurative Katheterablation der langsamen Leitungsbahn heutzutage im Vordergrund (Kuck et al. 2007).

3.4.4 AV-junktionale Tachykardie

Epidemiologie und Pathophysiologie

Bei Erwachsenen ist eine AV-junktionale Tachykardie sehr selten. Pathophysiologisch geht man von einer gesteigerten Automatie oder getriggerten Aktivität im Bereich des AV-Knotens aus.

Symptomatik

Wie bei anderen supraventrikulären Tachykardien ist die Symptomatik der Patienten abhängig von der Häufigkeit und Dauer arrhythmischer Episoden. Bei permanenten Formen können Herzinsuffizienzzeichen auftreten (tachykardieinduzierte Kardiomyopathie).

Diagnostik

EKG-Registrierung

Im EKG findet sich eine Tachykardie mit schmalen Kammerkomplex und einer Frequenz meist zwischen 70–130/min. Der Beginn und das Ende der AV-junktionalen Tachykardie sind langsam (»Warming-up«, »Cooling-down«). Erfolgt eine retrograde Leitung zu den Vorhöfen, so finden sich negative P-Wellen in den inferioren Ableitungen (Ableitung II, III, aVF). Bei fehlender retrograder Leitung können die Vorhöfe aber auch unabhängig von den Kammern schlagen, es zeigt sich eine AV-Dissoziation. Im Gegensatz zum AV-Block III. Grades ist jedoch die Vorhoffrequenz langsamer als die Kammerfrequenz.

Elektrophysiologische Untersuchung

Die Indikation zu einer invasiven Diagnostik ist bei häufigem Auftreten sowie permanent anhaltender Arrhythmie zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen supraventrikulären Tachykardieformen gegeben.

Therapie

Aufgrund der eher langsamen Frequenz AV-junktionaler Tachykardien ist eine Akutintervention zumeist nicht erforderlich. Zur Langzeitbehandlung kann eine Therapie mit Verapamil oder β-

Blocker versucht werden. Bei unaufhörlichen Tachykardieformen sowie häufigen Rezidiven kann katheterinterventionell der Fokus ablatiert werden (Erfolgsrate 90%, in 5–10% totaler AV-Block).

3.4.5 WPW-Syndrom/AV-Reentrytachykardie (AVRT)

Epidemiologie und Pathophysiologie

AV-Reentrytachykardien basieren auf angeborenen akzessorischen atrioventrikulären Leitungsbahnen (Kent-Bündel). Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung wird mit 1–4 pro 1000 angegeben. Die Mehrzahl der Patienten ist herzgesund. Einige kongenitale Herzfehler (z. B. Epstein-Anomalie, Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt) sind jedoch gehäuft mit Kent-Bündeln assoziiert.

Die meisten akzessorischen Bahnen leiten antegrad. Bei diesen Patienten findet sich ein typisches Präexzitationssyndrom mit einer Delta-Welle und verkürzten PQ-Zeit im Oberflächen-EKG. Tritt zusätzlich symptomatisches Herzrasen auf, so spricht man von einem Wolff-Parkinson-White- (WPW-) Syndrom. Kent-Bündel können auch nur intermittierend antegrad leiten. In 20–30% weisen die akzessorischen Bahnen ausschließlich eine retrograde Leitfähigkeit auf (verborgene Leitungsbahn). Nur 8% der akzessorischen Leitungsbahnen weisen dekrementale Leitungseigenschaften auf.

Pathophysiologisch liegt den Tachykardien beim WPW-Syndrom zumeist ein Makro-Reentrymechanismus mit antegrader Leitung über den AV-Knoten und retrograder Leitung über die akzessorische Leitungsbahn zugrunde (*orthodrome* AV-Reentrytachykardie, ca. 90–95%) (■ Abb. 3.8). Bei der selteneren *antidromen* AV-Reentry-Tachykardie (ca. 5%) läuft die Kreiserregung in entgegengesetzter Richtung.

⊙ Bei einer antegrad leitenden akzessorischen Bahn mit kurzer Refraktärzeit (guter Leitfähigkeit, RR-Intervall <250 ms) besteht beim Auftreten von Vorhofflimmern/einer Vorhofftachykardie die Gefahr einer schnellen Überleitung auf die Ventrikel und damit der Induktion von Kammerflimmern. Somit ist bei diesen Patienten nicht die AV-Reentrytachykardie, sondern das Vorhofflimmern potenziell lebensbedrohlich.

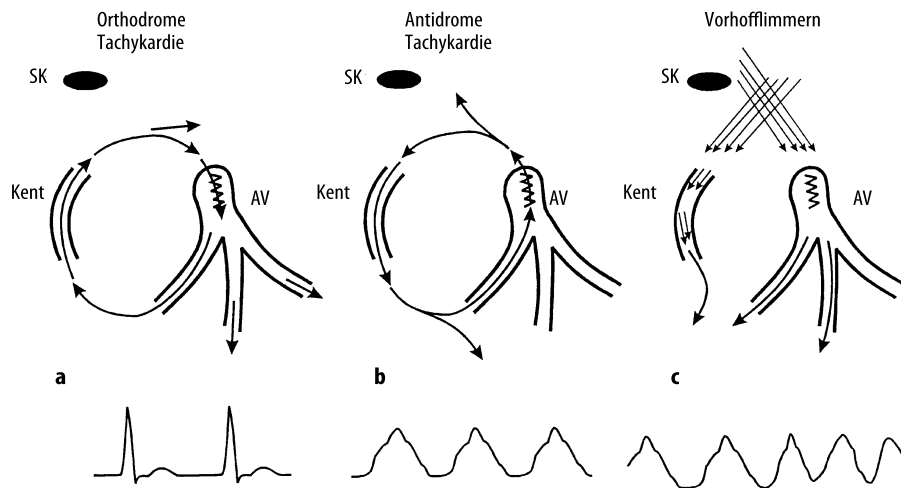
Die Mehrzahl akzessorischer Leitungsbahnen sind links lateral (links posterior) lokalisiert (50–60%). Einige Patienten können mehrere Kent-Bündel haben.

Selten liegen ausschließlich antegrad leitende Bahnen mit dekrementeller Eigenschaft vor, die rechtsseitig atriofaskulär, selten atrioventrikulär, nodofaskulär verlaufen (*Mahaim-Bahn*). Bei diesen Bahnen treten rezidivierende antidrome Tachykardien auf. Während des Sinusrhythmus findet man meist keine oder nur eine gering ausgeprägte Präexzitation. In 5% finden sich lediglich retrograd leitende dekrementelle akzessorische Bahnen, die in der Regel rechts posteroseptal (inferoparaseptal) lokalisiert sind, mit Gefahr einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie (permanent junktionale Reentrytachykardie, PJRT).

Symptomatik

Beim WPW-Syndrom wird über typische paroxysmale Tachykardie geklagt (Palpitationen, Schwindel, verminderte Leistungsfähigkeit, Harndrang). Die Herzrhythmusstörungen beginnen und enden abrupt. Darüber hinaus kann unregelmäßiges Herzrasen beschrieben werden, das auf das Vorliegen von Vorhofflimmern

3.4 · Supraventrikuläre Tachykardien



■ **Abb. 3.8a–c.** Schematische Darstellung der Mechanismen supraventrikulärer Tachykardien bei WPW-Syndrom. **a** Orthodrome Reentrytachykardie mit schmalem QRS-Komplex. **b** Antidrome Tachykardie mit brei-

tem QRS-Komplex. **c** Vorhofflimmern mit schneller Leitung zu den Ventrikeln über die akzessorische Leitungsbahn. SK Sinusknoten

hindeutet. Bei Vorhofflimmern und schnell antegrad leitender Bahn können Synkopen oder ein plötzlicher Herztod auftreten.

Diagnostik

Anamnese

Aufgrund der Vorgeschichte mit Angabe von rezidivierenden paroxysmalen Tachykardien mit abruptem Beginn und Ende kann nicht zwischen einer AV-Reentrytachykardie und AV-Knoten-Reentrytachykardie unterschieden werden. Wesentlich ist die Erfragung von Häufigkeit und Dauer der Beschwerden. Darüber hinaus weist die Angabe von intermittierendem unregelmäßigem Herzrasen auf das Vorliegen von potenziell lebensbedrohlichem Vorhofflimmern hin.

Oberflächen-EKG

Bei antegrad leitender akzessorischer Bahn findet sich typischerweise eine Delta-Welle sowie eine verkürzte PQ- bzw. P-Delta-Zeit ($<0,12$ s). Eine Ausnahme stellt das Mahaim-Bündel dar, bei dem die PQ-Dauer nur gering verkürzt oder normal ist, eine Präexzitation ist kaum nachweisbar. Eine verborgene, lediglich retrograd leitende akzessorische Bahn ist bei Sinusrhythmus nicht erkennbar.

Die Morphologie der Delta-Welle gibt bereits einen Anhalt für die Lokalisation einer antegrad leitenden Bahn. Bei rechtsseitiger Bahn ist die Delta-Welle meist ausgeprägter, bei linksseitiger Bahn kann der QRS-Komplex relativ schmal sein und zum Teil nur das Fehlen einer Q-Zacke in den Ableitungen V5/V6 auf eine akzessorische Bahn hindeuten. Es wurden mehrere Algorithmen zur Lokalisation des Kent-Bündels entsprechend des Oberflächen-EKG's beschrieben (■ Abb. 3.9).

Orthodrome AV-Reentrytachykardien. Bei einer orthodromen AV-Reentrytachykardie finden sich schmale QRS-Komplexe (außer bei Schenkelblock). Die Tachykardiefrequenz liegt meist zwischen 150–220/min. Die P-Welle ist hinter dem QRS-Komplex oft in der ST-Strecke erkennbar. Tritt während einer orthodromen AV-Reentrytachykardie ein funktioneller Schenkelblock auf, so kann eine Verlangsamung der Tachykardie (Zunahme der Zykluslänge) resultieren, was auf eine ipsilaterale akzessorische Bahn

hindeutet. Bei kontralateraler akzessorischer Bahn hingegen bleibt die Tachykardiefrequenz konstant.

Antidrome AV-Reentrytachykardien. Antidrome AV-Reentrytachykardien sind durch verbreiterte QRS-Komplexe mit maximaler Präexzitation gekennzeichnet. Diese Tachykardieform kann auch bei einem Mahaim-Bündel auftreten.

Vorhoftachykardie bei WPW-Syndrom. Bei Vorhoftachykardien (z. B. Vorhofflattern, Vorhofflimmern) kann die akzessorische Leitungsbahn als »Bystander« fungieren. Bei Vorhofflimmern finden sich typische unregelmäßige Abstände zwischen den Kammerkomplexen, die Kammerkomplexe sind aufgrund einer variablen Erregung über die akzessorische Bahn unterschiedlich konfiguriert.

➤ Anhand des kürzesten RR-Intervalls im EKG kann auf die Leitfähigkeit der akzessorischen Bahn geschlossen werden. Bei gut leitenden Bahnen kann eine schnelle Überleitung auf die Ventrikel (bis 300/min) und damit die Induktion von Kammerflimmern resultieren.

Belastungs-EKG

Unter Belastung ergibt ein Verschwinden der Präexzitation Rückschlüsse auf die Leitfähigkeit der akzessorischen Bahn.

Elektrophysiologische Untersuchung

Bei offener, antegrad leitender akzessorischer Bahn besteht die Indikation zu einer elektrophysiologischen Untersuchung nur bei gleichzeitiger Katheterablation. Bei unklaren Tachykardien hingegen kann durch die elektrophysiologische Untersuchung die Diagnose gesichert werden.

Bei antegrad leitender akzessorischer Bahn nimmt unter programmierter atrialer Stimulation mit zunehmender Frequenzsteigerung entweder die Delta-Welle zu (frequenzabhängige Verzögerung der Leitung über den AV-Knoten) oder der QRS-Komplex normalisiert sich, wenn die akzessorische Leitungsbahn eine längere Refraktärzeit als der AV-Knoten hat. Eine retrograd leitende akzessorische Bahn kann durch ventrikuläre Stimulation

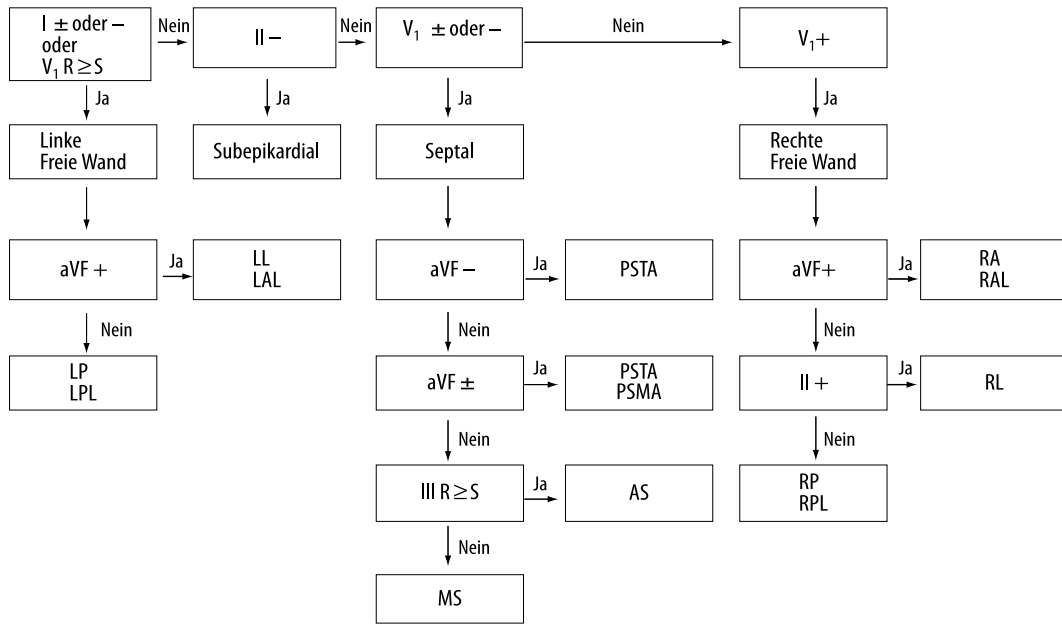


Abb. 3.9. Schrittweiser EKG-Algorithmus zur Bestimmung der Lokalisation einer akzessorischen Leitungsbahn anhand der Polarität der δ -Welle (initial 20 ms: + positiv; - negativ; \pm isoelektrisch) und Verhältnis der R/S-Amplituden. RA rechts anterior; RAL rechts anterolateral;

RL rechts lateral; RPL rechts posterolateral; RP rechts posterior; PSTA posteroseptaler Trikuspidalanulus; PSMA posteroseptaler Mitralanulus; ms mittseptal; AS anteroseptal; LPL links posterolateral; LL links lateral;

aufgedeckt werden. Bei Leitung über den AV-Knoten nimmt mit steigender Frequenz der ventrikulären Stimuli das retrograde ventrikuloatriale Intervall zu. Bei einer akzessorischen Bahn hingegen ist die Leitungsgeschwindigkeit frequenzunabhängig, das VA-Intervall bleibt konstant. Darüber hinaus kann durch Analyse des kürzesten ventrikuloatrialen Intervalls unter ventrikulärer Stimulation die Bahn lokalisiert werden.

AV-Reentrytachykardien können durch programmierte Stimulation induziert und terminiert werden. Typischerweise ist das ventrikuloatriale Intervall länger als bei einer AV-Knoten-Reentrytachykardie (>60 ms). Bei einer orthodromen Tachykardie bei Mahaim-Bündel findet sich im Gegensatz zu anderen akzessorischen Bahnen die früheste ventrikuläre Erregung nicht nahe des AV-Klappenanulus, sondern wegen der weiter distalen Insertion des Bündels nahe des rechtsventrikulären Apex.

Therapie Akuttherapie

AV-Reentrytachykardien können durch vagale Manöver (Valsalva-Manöver, Karotisdruk, kaltes Wasser trinken) teilweise terminiert werden. Darüber hinaus kann eine medikamentöse Beendigung durch Verzögerung im Bereich des AV-Knotens erzielt werden (► Übersicht 3.3).

! Cave

Kontraindiziert bei der AV-Reentrytachykardie sind Verapamil und Digitalis, da beide Medikamente zwar zu einer Verzögerung der Leitung im AV-Knoten führen, jedoch die Leitungsfähigkeit der akzessorischen Bahn beschleunigen können. Hierdurch kann Kammerflimmern induziert werden.

Bei hämodynamisch relevanten Tachykardien kann selten eine elektrische Kardioversion erforderlich werden.

Langzeittherapie Katheterablation

- Bei Patienten mit symptomatischen Tachykardien oder Vorhofflimmern bei antegrad leitender Bahn gilt die Katheterablation als Therapie der ersten Wahl (Erfolgsrate >95%; Kuck et al. 2007).

Bei asymptomatischen Patienten wird eine prophylaktische Ablation der akzessorischen Bahn nicht generell empfohlen. Eine Ausnahme stellen Patienten mit erhöhtem Berufs- bzw. Sportrisiko dar (z. B. Piloten, Hochleistungssportler). Zudem sind folgende **Risikofaktoren** für einen plötzlichen Herztod und damit eine prophylaktische Ablation akzeptiert: RR-Intervall <250ms bei Vorhofflimmern, symptomatische Tachykardie in der Anamnese, multiple akzessorische Leitungsbahnen, Ebstein-Anomalie.

Offene, antegrad leitende akzessorische Bahnen werden bei Sinusrhythmus bzw. unter atrialer Stimulation ablatiert. Retrograd leitende akzessorische Bahnen werden während orthodromer Reentrytachykardie oder ventrikulärer Stimulation lokalisiert. Komplikationen treten in etwa 2% der Ablationen auf (AV-Block <1%, Perikarderguss <1%). Ist eine akzessorische Leitungsbahn durch Hochfrequenzstrom von endokardial nicht zu erreichen, sollte eine epikardiale Ablation erwogen werden.

Medikamentöse Langzeittherapie. Die Indikation zu einer medikamentösen antiarrhythmischen Behandlung besteht nur, wenn eine Katheterablation vom Patienten abgelehnt wird, ineffektiv war oder lediglich seltene Tachykardieepisoden bei ausschließlich retrograd leitender Bahn auftreten (► Tab. 3.14).

3.4.6 Atriale Makro-Reentrytachykardie

Epidemiologie und Pathophysiologie

Atriale Makro-Reentrytachykardien schließen in ihre Kreiserregung oft große Teile des rechten und/oder linken Vorhofs ein. Es wird in isthmusabhängiges typisches Vorhofflattern und nichtisthmusabhängige Tachykardien (linksatrial, narbenassoziiert) unterschieden.

Typisches isthmusabhängiges Vorhofflattern ist seltener als Vorhofflimmern. Die Prävalenz bei hospitalisierten Patienten wird mit 0,4–1,2% angegeben. Im Gegensatz zu einer Vorhofftachykardie liegt die Vorhofffrequenz über 250/min. Vorhofflattern tritt oft paroxysmal auf, kann aber auch permanent vorliegen. Bei struktureller Herzerkrankung ist Vorhofflattern häufiger.

Beim typischen Vorhofflattern besteht ein Makro-Reentry-Kreis im Bereich des rechten Vorhofs um den Trikuspidalklappenannulus herum (■ Abb. 3.10). Kritischer Bestandteil ist der sog. inferiore Isthmus zwischen unterer Hohlvene und Trikuspidalklappenannulus. Zumeist verläuft die Erregung im Bereich der rechtslateralen Vorhofwand von oben nach unten, kann aber auch in entgegengesetzter Richtung erfolgen.

Nichtisthmusabhängige Makro-Reentrytachykardien sind seltener als typisches Vorhofflattern. Sie treten besonders nach vorausgegangenen Herzoperationen (z. B. ASD-Verschluss, Ansatz einer Herz-Lungen-Maschine, Fontaine-Operation) oder nach interventionellen Maßnahmen (z. B. Vorhofflimmerablation) um die resultierende Narbe auf.

Symptomatik

Die Beschwerden sind von der resultierenden Kammerfrequenz abhängig. Oft klagen Patienten über einen inadäquat sprunghaften Herzfrequenzanstieg unter Belastung, der durch einen abrupten Übergang z. B. einer 4:1- in eine 2:1-Überleitung begründet ist. Potenziell besteht die Gefahr einer 1:1-Überleitung mit Induktion von Kammerflimmern und einem plötzlichen Herztod.

Diagnostik

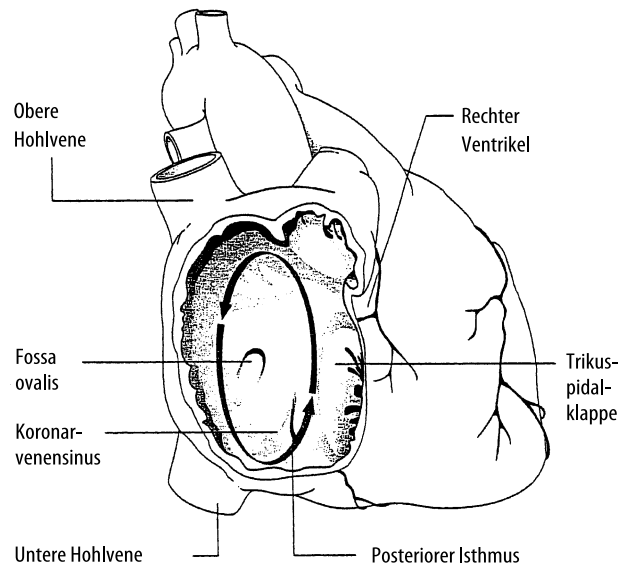
Oberflächen-EKG

Bei typischem Vorhofflattern finden sich charakteristische sägezahnartige Flutterwellen in den inferioren Ableitungen II, III und aVF. Die Vorhofffrequenz liegt zumeist bei 250–350/min. Bei der reverstypischen Form zeigen sich in den inferioren Ableitungen positive Flutterwellen. Bei nichtisthmusabhängiger Makro-Reentrytachykardie findet sich eine variable P-Morphologie. Je nach Leitfähigkeit des AV-Knotens entsteht eine variable Überleitungsrate auf die Kammern.

Bei einer 2:1-Überleitung kann ein vagaler Reiz, z. B. Valsalvamanöver oder Karotisdruck bzw. Adenosin i.v. durch eine Blockierung der AV-Überleitung die Erkennung der Flutterwellen erleichtern. Eine Langzeit-EKG-Registrierung kann bei entsprechender Symptomatik helfen, die Rhythmusstörung zu erfassen.

Elektrophysiologische Untersuchung

Die Indikation zu einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung besteht zur Klärung des Mechanismus in der Regel in Verbindung mit einer Katheterablation. Darüber hinaus können atriale Makro-Reentrytachykardien invasiv durch atriale Überstimulation terminiert werden.



■ **Abb. 3.10.** Schematische Darstellung des Mechanismus bei typischem Vorhofflattern. Es liegt eine Kreiserregung im Bereich des rechten Vorhofs um den Trikuspidalklappenannulus vor. (Nach Haverkamp u. Breithardt 2003)

Therapie (■ Tab. 3.15)

Akuttherapie

- Bei neu aufgetretenem Vorhofflattern mit schneller Überleitung auf die Ventrikel und hämodynamischer Einschränkung kann eine akute elektrische Kardioversion (50 J) in Kurznarkose indiziert sein.

Bei kreislaufstabilen Patienten kann alternativ bei typischem Vorhofflattern eine atriale Überstimulation erwogen werden. Zum Teil wird zunächst Vorhofflimmern erzielt, das jedoch zumeist im Weiteren spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert.

Zur akuten Senkung der Kammerfrequenz eignen sich Medikamente, die die AV-Überleitung verzögern. Eine Konversion kann akut mit Klasse-I-Antiarhythmika (z. B. Flecainid, Propafenon) erzielt werden. Diese dürfen aber nur nach vorheriger Gabe der oben erwähnten AV-verzögernden Medikamente appliziert werden, da andernfalls durch eine Verlangsamung der Flutterfrequenz eine atrioventrikuläre 2:1- oder 1:1-Überleitung induziert werden kann.

Langzeittherapie

Eine Langzeittherapie ist bei gehäuften Rezidiven oder persistierendem Vorhofflattern und symptomatischen Patienten indiziert.

Bei typischem Vorhofflattern stellt die **Katheterablation** ein kuratives Verfahren dar, das primär oder nach medikamentösem Therapieversagen zum Einsatz kommen sollte. Durch Unterbrechung der Kreiserregung, die als kritische Stelle den sog. Isthmus zwischen Trikuspidalklappenannulus, Mündung des Koronarsinus und der Vena cava inferior passiert, lässt sich typisches Vorhofflattern in >90% primär erfolgreich abladien. Die Rezidivrate liegt langfristig bei etwa 10–15%. Bei atrialen Makro-Reentrytachykardien mit variablen Kreiserregungen ist die Erfolgsrate niedriger. Die Ablation erfordert in der Regel ein genaues atriales Mapping mit spezialisierten dreidimensionalen Lokalisationsverfahren zur Beurteilung der Reentrykreise.

■ **Tab. 3.15.** Therapie bei Vorhofflattern/Vorhofflimmern

<p>Akute Kammerfrequenzsenkung</p>	<p>β-Blocker i. v. (z. B. Metoprolol 5 mg) Verapamil 5–10 mg i. v. Digoxin 0,4–0,6 mg i. v.; Digitoxin 0,25–1,0 mg i. v.</p>
<p>Kardioversion</p>	<p>Elektrische Überstimulation (nicht bei Vorhofflimmern) Elektrische Kardioversion Nach AV-Verzögerung Flecainid oder Propafenon 1–2 mg/kgKG i. v. Amiodaron 5 mg/kgKG i. v.</p>
<p>Langfristige Frequenzkontrolle (selten bei Vorhofflattern)</p>	<p>Herzglykoside β-Blocker Verapamil Palliative AV-Knoten-Ablation (selten AV-Knoten-Modulation)</p>
<p>Langfristige Rhythmuskontrolle</p>	<p>Katheterablation Amiodaron Dronedaron (nicht bei dekompensierter Herzinsuffizienz) Propafenon oder Flecainid nur bei Herzgesunden unter gleichzeitiger AV-verzögernder Medikation</p>

Medikamentös kann wie beim Vorhofflimmern nach Terminierung des Vorhofflatterns eine Rezidivprophylaxe mit Klasse-I-Antiarrhythmika (nur bei gleichzeitiger AV-verzögernder Medikation und strukturell gesunden Herzen) bzw. Klasse-III-Antiarrhythmia erfolgen. Darüber hinaus kann eine Kontrolle der Kammerfrequenz durch AV-verzögernde Pharmaka erzielt werden. Aufgrund der potenziellen Gefahr einer 1:1-Überleitung sollte jedoch wenn möglich angestrebt werden, einen Sinusrhythmus zu erhalten.

Obwohl keine randomisierten größeren Studien vorliegen, ist bei Vorhofflattern von einem erhöhten Thrombembolierisiko auszugehen. Daher wird eine **Thrombembolieprophylaxe** durch Antikoagulation wie beim Vorhofflimmern empfohlen.

3.4.7 Vorhofflimmern

Epidemiologie

Vorhofflimmern stellt die häufigste Rhythmusstörung dar. Die Inzidenz und Prävalenz nehmen mit dem Lebensalter zu. Bei über 80-Jährigen haben etwa 9% der Gesamtbevölkerung Vorhofflimmern. Als Ursachen für Vorhofflimmern besteht besonders oft eine arterielle Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, eine Herzinsuffizienz oder Mitralklappenvitien (► Übersicht 3.4).

Sind keine kardialen Erkrankungen oder andere auslösende Ursachen nachweisbar, spricht man von idiopathischem Vorhofflimmern (»lone atrial fibrillation«).

Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es beim Vorhofflimmern zu chaotischen Kreiserregungen im Bereich der Vorhöfe. Diese werden durch eine Fibrosierung des Myokards und Vorhofdilatation begünstigt. Mit zunehmender Dauer des Vorhofflimmerns tritt ein elektrisches und strukturelles »atriales Remodeling« (Verkürzung der Aktionspotenzialdauer und Refraktärzeit, Fibrose) ein. Hier-

Übersicht 3.4. Ursachen von Vorhofflimmern

- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz
- Kardiomyopathie
- Klappenvitien (besonders Mitralklappen)
- Myokarditiden
- Hyperthyreose
- Alkohol
- Andere Ursachen

durch wird eine Konversion in einen Sinusrhythmus zunehmend erschwert und Rezidive begünstigt. Bei einigen Patienten geht man primär von fokalem Vorhofflimmern mit einem ektoatrialen Ursprung im Bereich der Lungenvenenmündungen, seltener im Bereich der Crista terminalis aus. Histologisch konnte bei diesen Patienten atriales Gewebe in den Pulmonalvenen nachgewiesen werden.

Vorhofflimmern kann in Ruhephasen, u. a. beim Schlafen, induziert werden (vagues Vorhofflimmern), bei anderen Patienten tritt es vorzugsweise unter Belastung auf (adrenerges Vorhofflimmern). Die resultierende Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern ist abhängig von der Leitfähigkeit des AV-Knotens. Bei einigen Patienten kommt es zu einer Bradyarrhythmie, bei anderen zu einer Tachyarrhythmie.

! Cave

Eine besondere Gefahr des Vorhofflimmerns besteht bei Patienten mit akzessorischen Bahnen (WPW-Syndrom), da diese bei guter Leitfähigkeit zu einer hohen Kammerfrequenz und sogar zu Kammerflimmern führen können. AV-verzögernde Medikamente wirken nicht verlangsamernd auf diese akzessorischen Bahnen, sondern können ihre Leitfähigkeit z. T. noch beschleunigen (Digitalis oder Verapamil ist kontraindiziert).

Durch eine schnelle Kammerfrequenz, aber auch durch den Wegfall der atrialen Systole kann bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung eine hämodynamische Verschlechterung und akute kardiale Dekompensation resultieren. Besonders relevant ist die atriale Kontraktion für Patienten mit gestörter diastolischer Füllung der Ventrikel (Myokardhypertrophie, restriktive Kardiomyopathie, Mitralklappenstenose).

Thrombembolierisiko

Ein wesentlicher Faktor hinsichtlich der Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern ist das Auftreten thrombembolischer Komplikationen. Das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls ist im Vergleich zu einem altersentsprechenden Kontrollkollektiv bei nichtrheumatischem Vorhofflimmern 2- bis 7fach, bei rheumatischem Vorhofflimmern 17-fach erhöht. Das individuelle Risiko wird meist anhand des CHADS₂-Index (► Tab. 3.16) abgeschätzt (Fuster et al. 2006).

Mit einer Thrombenbildung vorwiegend im linken Vorhof ist nach einer Dauer des Vorhofflimmerns von etwa 48 h zu rechnen.

Klassifikation

Paroxysmales Vorhofflimmern: terminiert spontan nach weniger als 7 Tagen

■ **Tab. 3.16.** Schlaganfallsrisiko bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern entsprechend des CHADS₂-Index (Fuster et al. 2006)

CHADS ₂ -Risikofaktoren	Score	CHADS ₂ -Index	Relatives Risiko (%/Jahr)
Stattgehabte TIA/Insult	2	0	1,9
Alter >75 Jahre	1	1	2,8
Diabetes mellitus	1	2	4,0
Arterielle Hypertonie	1	3	5,9
Herzinsuffizienz	1	4	8,5
		5	12,5
		6	18,5

Persistierendes Vorhofflimmern: konvertiert nicht spontan in einen Sinusrhythmus, kann jedoch durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion in einen Sinusrhythmus überführt werden.

Permanentes Vorhofflimmern: dauert an, da kein Kardioversionsversuch unternommen wird oder ein Kardioversionsversuch erfolglos war.

Symptomatik

Vorhofflimmern kann symptomatisch oder asymptomatisch sein. Die Beschwerden variieren mit der Kammerfrequenz, der zugrundeliegenden kardialen Funktion, der Dauer des Vorhofflimmerns und der Empfindsamkeit des individuellen Patienten. Die meisten Patienten klagen über Palpitationen, Luftnot, eine verminderte Belastbarkeit oder Herzrasen. Darüber hinaus können thrombembolische Ereignisse oder eine kardiale Dekompensation Erstmanifestation von Vorhofflimmern sein.

Diagnostik

Anamnese

Die genaue Erhebung der Vorgeschichte der Patienten ergibt häufig Aufschluss über typische Symptome (s. o. Symptomatik), den Beginn der Arrhythmie sowie die Häufigkeit und die Dauer von arrhythmischen Episoden. Darüber hinaus sollten kardiale wie auch nichtkardiale Vorerkrankungen (z. B. Hyperthyreose) und der Alkoholkonsum erfragt werden.

Laboruntersuchungen

Bei jedem erstmalig aufgetretenen Vorhofflimmern sollten die Schilddrüsenfunktion und Kaliumwerte überprüft werden. Die Indikation zu eventuellen weiteren Blutuntersuchungen ergibt sich aus der Anamnese.

EKG-Registrierung

Im EKG findet sich eine absolute Arrhythmie der Kammerkomplexe. P-Wellen sind nicht nachweisbar, dafür kommt eine unregelmäßige Vorhoferregung als Flimmerwellen zur Darstellung. Im Langzeit-EKG und/oder Belastungs-EKG kann die Herzfrequenzkontrolle (z. B. unter Pharmaka) beurteilt werden.

Echokardiographie

Die Durchführung einer Echokardiographie kann Anhalte für Klappenvitien, die Vorhofgröße, die linksventrikuläre Funktion und eine eventuelle Myokardhypertrophie ergeben. Vor einer Kardioversion kann der Ausschluss linksatrialer Thromben, spe-

ziell im linken Vorhofohr, mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen.

Weiterführende Untersuchungen

Weitere apparative Diagnostik sollte zum Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung oder Lungenembolie erwogen werden.

Therapie

Die Therapie von Vorhofflimmern umfasst entweder eine Rhythmuskontrolle, d. h. eine Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus, oder eine Herzfrequenzkontrolle. Darüber hinaus muss stets die Indikation zu einer Thrombembolieprophylaxe überprüft werden.

Akuttherapie (■ Tab. 3.15)

Die Dringlichkeit einer Behandlung richtet sich nach der hämodynamischen Einschränkung und somit vorwiegend nach der resultierenden Kammerfrequenz und Pumpfunktion des Herzens. Bei hochgradiger systolischer, aber auch diastolischer Dysfunktion kann eine sofortige medikamentöse oder elektrische Kardioversion erforderlich werden (► Abschn. 3.2.2). Zumeist ist jedoch bereits eine Frequenzkontrolle der Überleitung auf die Kammer hilfreich.

Langzeittherapie

Bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern ergibt sich kein signifikanter Sterblichkeits- und Morbiditätsunterschied zwischen einer langfristigen Herzfrequenzkontrolle und einer wiederholten Rhythmisierung. Thrombembolische Komplikationen traten in beiden Gruppen bei unzureichender Antikoagulation auf. Trotzdem erscheint bei Patienten mit erstmalig aufgetretenem Vorhofflimmern und ggf. auch bei einem ersten oder zweiten Rezidiv ein Rhythmisierungsversuch gerechtfertigt und sinnvoll. Dies gilt speziell für symptomatische Patienten und gerade auch für Patienten mit deutlicher Herzinsuffizienz, die hämodynamisch besonders von einem Sinusrhythmus profitieren. Die Entscheidung muss jedoch stets individuell getroffen werden. Bei permanentem Vorhofflimmern steht die Kontrolle der Herzfrequenz im Vordergrund.

Herzfrequenzkontrolle. Zur Kontrolle der Ruheherzfrequenz eignen sich Herzglykoside besonders in Kombination mit einem β -Blocker oder mit Verapamil (■ Tab. 3.15). Andere Antiarrhythmika sollten zur alleinigen Herzfrequenzkontrolle langfristig nicht eingesetzt werden. Bei einigen Patienten, die eine medikamentöse Einstellung tachykarder Phasen benötigen, kann es intermittierend zu symptomatischen Bradyarrhythmien kommen, die eine Schrittmacherimplantation erforderlich machen.

Bei therapierefraktärem tachysystolischem Vorhofflimmern kann die Ablation des AV-Knotens (Erfolgsrate >97%, Komplikationsrate ca. 0,8%) mit nachfolgender Schrittmacherimplantation zu einer deutlichen symptomatischen Verbesserung ohne Änderung der Prognose führen. Eine AV-Knoten-Modulation (>15% Risiko höhergradiger AV-Blockierungen) ist nur selten indiziert (Kuck et al. 2007).

Rhythmuskontrolle.

- Bei Vorhofflimmern, das länger als 48 h persistiert, besteht ein erhöhtes Thrombembolierisiko.

Vor einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion muss bei diesen Patienten eine 3-wöchige systemische Antikoagulation durchgeführt werden. Alternativ kann ein Thrombusausschluss durch eine transösophageale Echokardiographie mit unmittelbar anschließender Heparinisierung (unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin) und Kardioversion erfolgen. Wird echokardiographisch ein Thrombus nachgewiesen, muss vor einer elektiven Kardioversion zunächst ebenfalls eine Antikoagulation bis zur Thrombusauflösung durchgeführt werden. Vorhofflimmern, das kürzer als 48 handauert, kann unmittelbar kardiovertiert werden.

Eine **medikamentöse Kardioversion** kann durch Klasse-IC-Antiarrhythmika oder auch Amiodaron erzielt werden (■ Tab. 3.15).

Die **elektrische Kardioversion** sollte in Kurznarkose durchgeführt werden (► Abschn. 3.2.2). Ist eine Kardioversion nicht erfolgreich, kann durch eine antiarrhythmische Vormedikation die Effektivität gesteigert werden.

Bei einer ersten Episode von Vorhofflimmern ist nach Kardioversion zumeist keine **medikamentöse Rezidivprophylaxe** erforderlich. Bei wiederholt auftretendem Vorhofflimmern kann in Abhängigkeit der Symptomatik und Häufigkeit der Episoden eine medikamentöse Rezidivprophylaxe mit β -Blocker, Klasse-IC-Antiarrhythmikum, Dronedaron oder Amiodaron (am effektivsten) erfolgen (Fuster et al. 2006).

Die sog. **primäre Katheterablation** hat das Ziel, Vorhofflimmern zu verhindern. Sie stellt eine Second-line-Therapie bei symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern und Versagen oder Unverträglichkeit von mindestens einem Klasse-I- oder -III-Antiarrhythmikum dar (Calkins et al. 2007; Fuster et al. 2006). Bei permanentem Vorhofflimmern gibt es keine einheitliche Vorgehensweise. Bei diesen Patienten kann individuell eine Ablation erwogen werden.

Eine isolierte rechts-atriale Ablation ist bis auf Ausnahmen (rechtsatrialer Trigger) nicht sinnvoll. Derzeit werden verschiedene linksatriale Ablationstechniken (segmentale/zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation und/oder linksatriale lineare Läsionen) angewandt. Erfolgsraten werden sehr variabel zwischen 70–97% angegeben. Dabei müssen sich jedoch 25–30% der Patienten einem Zweiteingriff unterziehen. Als potentielle Komplikationen können iatrogene Narbentachykardien, systemische Embolien, Pulmonalvenenstenosen, Perikardergüsse, atrioösophageale Fisteln sowie Phrenikuslähmungen auftreten (Calkins et al. 2007; Kuck et al. 2007).

Nach Ablation sollte grundsätzlich eine Antikoagulation für mindestens 2 Monate erfolgen. Danach kann über ein Absetzen der Antikoagulation individuell entschieden werden, wird aber bei einem CHADS-Score ≥ 2 nicht empfohlen (■ Tab. 3.16; Calkins et al. 2007).

Eine **chirurgische lineare Ablation** des atrialen Myokards im Rahmen einer **Maze-Operation** kann bei ausgewählten Pati-

■ Tab. 3.17. Risikofaktoren für eine Thromboembolie bei Vorhofflimmern

Risikokategorie	Therapieempfehlung
Kein Risikofaktor	Aspirin (81–325 mg/Tag)
1 moderater Risikofaktor	Aspirin (81–325 mg/Tag) oder Coumarinderivat (INR 2,0–3,0; Ziel 2,5)
Hochrisikofaktor oder >1 moderater Risikofaktor	Coumarinderivat (INR 2,0–3,0; Ziel 2,5)

enten in mehr als 80% Vorhofflimmern in einen Sinusrhythmus überführen. Die Durchführung einer Maze-Operation erscheint sinnvoll, wenn ohnehin eine Bypass-Operation oder ein Klappenersatz erfolgt. In etwa 80% bleibt postinterventionell die atriale Kontraktilität erhalten.

Interne atriale Defibrillatoren oder eine **prophylaktische Schrittmacherstimulation** haben bei der Therapie bzw. der Prävention von Vorhofflimmern bisher nur einen untergeordneten Stellenwert erlangt.

Thromboembolieprophylaxe. Bei jungen Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren ist das Thromboembolierisiko bei Vorhofflimmern gering. Diese Patienten müssen nicht antikoaguliert werden. Bei älteren Patienten sowie bei zusätzlichen Risikofaktoren besteht hingegen die Indikation zu einer systemischen Antikoagulation (■ Tab. 3.17 und ■ Tab. 3.18; Fuster et al. 2006).

Der Zielwert sollte bei Patienten ohne Klappenersatz bei einem INR (»International Normalized Ratio«) von 2–3 (Ziel 2,5) liegen, nach Klappenersatz jedoch >2,5.

Eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten stellt die Therapie mit dem direkten Thrombin-Antagonisten Dabigatran dar. Hierunter fand sich im Vergleich zu Warfarin in Abhängigkeit der eingesetzten Dosis eine gleiche Effektivität bei geringen Blutungen (Dabigatran 2-mal 110 mg/Tag) bzw. eine Reduktion der Schlaganfälle und Thromboembolien bei gleichem Blutungsrisiko (Dabigatran 2-mal 150 mg/Tag; RELY-Studie). Dabigatran ist z. Zt. jedoch in Deutschland noch nicht für diese Indikation zugelassen.

Zudem liegt bei Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation unter der Kombination aus Aspirin und Clopidogrel die Schlaganfallsrate etwas niedriger als unter einer Monotherapie mit Aspirin (ACTIVE-Studie).

Das Risiko für thromboembolische Komplikationen ist bei permanentem Vorhofflimmern und paroxysmalem Vorhofflimmern vergleichbar. Es besteht Konsens, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern, die keinen mechanischen Klappenersatz haben, für die Durchführung von Interventionen mit Blutungsrisiko die Antikoagulation bis zur Dauer von 1 Woche ohne Heparinsubstitution unterbrochen werden kann (Fuster et al. 2006).

■ Tab. 3.18. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern (Fuster et al. 2006)

Wenig belegte/schwache Risikofaktoren	Moderater Risikofaktoren	Hochrisikofaktoren
Weibliches Geschlecht	Alter ≥ 75 Jahre	Stattgehabter Insult/TIA/Embolie
Alter 65–75 Jahre	Hypertonie	Mitralstenose
Koronare Herzerkrankung	Herzinsuffizienz	Prothetische Herzklappe
Thyreotoxikose	LV-Ejektionsfraktion $\leq 35\%$	
	Diabetes mellitus	

3.5 Ventrikuläre Tachykardien (VT)/plötzlicher Herztod

Ventrikuläre Arrhythmien treten sowohl bei Herzgesunden als auch bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen auf. Sie reichen von ventrikulären Extrasystolen und nichtanhaltenden Kammertachykardien bis zum plötzlichen Herztod.

3.5.1 Klassifikation

Definition

Eine Kammertachykardie (VT) liegt bei mehr als 3 konsekutiven ventrikulären Aktionen vor.

Dauert die VT weniger als 30 s, handelt es sich um eine nichtanhaltende Kammertachykardie. Persistiert die Rhythmusstörung länger als 30 s, liegt eine anhaltende VT vor. Eine monomorphe Tachykardie weist eine konstante QRS-Morphologie auf. Bei wechselnder Konfiguration des QRS-Komplexes handelt es sich um eine polymorphe VT.

Eine Sonderform stellt die **Torsade-de-pointes-Tachykardie** dar, bei der der elektrische Vektor kontinuierlich wechselt. Diese Tachykardieform ist typisch für das Long-QT-Syndrom. Kammerflattern ist regelmäßig, monomorph mit einer Zykluslänge von etwa 200 ms (300/min). Ventrikuläre Tachykardien können in Kammerflimmern (Zykluslänge <180 ms) übergehen mit nicht mehr abgrenzbaren QRS-Komplexen im Oberflächen-EKG. Kammerflimmern ist unbehandelt immer tödlich.

3.5.2 Epidemiologie und Pathophysiologie

Ventrikuläre Extrasystolie bei Herzgesunden

Ventrikuläre Extrasystolen werden in ca. 0,8% im Ruhe-EKG von Herzgesunden registriert. Einige extrakardiale Erkrankungen (z. B. Hyperthyreose, Elektrolytstörungen, Infektionserkrankungen) können ventrikuläre Extrasystolen begünstigen. Bei Herzgesunden kommt ventrikulären Extrasystolen in Ruhe keine prognostische Bedeutung zu. Während Belastung bzw. in der Erholungsphase scheinen sie auf ein erhöhtes Langzeitrisiko hinzudeuten, sind aber außer ggf. mit β -Blocker nicht behandlungspflichtig.

Ventrikuläre Extrasystolie bei struktureller Herzerkrankung

Liegt eine strukturelle Herzerkrankung vor, so sind komplexe ventrikuläre Extrasystolen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Dies korreliert aber wesentlich mit der Schwere der kardialen Dysfunktion.

Kammertachykardie/-flimmern

Ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern treten am häufigsten bei ausgeprägter struktureller Herzerkrankung, besonders oft nach durchgemachtem Myokardinfarkt auf. Darüber hinaus können verschiedene andere Ursachen wie z. B. monogenetische Herzerkrankungen zu Kammertachykardien führen. Liegt keine kardiale Grunderkrankung vor, handelt es sich um eine idiopathische VT (► Spezielle Krankheitsbilder). Die Prognose wird entscheidend von der zugrunde liegenden Herzerkrankung beeinflusst.

Plötzlicher Herztod

Ein plötzlicher Herztod (SCD, »sudden cardiac death«) liegt definitionsgemäß bei einem natürlichen Tod kardialer Genese mit abruptem Bewusstseinsverlust ≤ 1 h nach Symptombeginn vor. In Deutschland versterben ungefähr 150.000 Menschen pro Jahr an einem unklaren Herztod.

Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes ist deutlich altersabhängig. Bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen unter dem 35. Lebensjahr liegt die Inzidenz bei etwa 0,001% pro Jahr und steigt bei Erwachsenen im Alter über 35 Jahren auf ca. 0,1–0,2% pro Jahr. Männer sind häufiger als Frauen betroffen.

⦿ Ein besonders hohes Risiko für einen unerwarteten Herztod haben Patienten, die bereits einen plötzlichen Herztod überlebt haben. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ohne Therapie liegt bei etwa 30% im ersten Jahr.

Ätiologie. Die Ätiologie des plötzlichen Herztodes ändert sich mit dem Lebensalter. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dominieren genetische Ursachen wie eine hypertrophe Kardiomyopathie oder ein Long-QT-Syndrom (s. unten, ► Abschn. »Spezielle Krankheitsbilder«). Darüber hinaus finden sich häufig Myokarditiden oder Koronaraneurysmen.

Im Erwachsenenalter hingegen steht an erster Stelle mit etwa 80% die koronare Herzerkrankung. Plötzliche Herztodesfälle können entweder im Rahmen einer akuten Ischämie bzw. Reperfusion oder im chronischen Stadium zumeist nach abgelaufenem Myokardinfarkt mit Narbenbildung und konsekutiven Reentrytachykardien auftreten. Am zweithäufigsten sind bei Erwachsenen dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathien für einen unerwarteten Herztod verantwortlich.

Neben strukturellen kardialen Veränderungen spielen funktionelle Störungen entweder als primäre Ursache oder als sekundärer auslösender Faktor bei der Induktion eines plötzlichen Herztodes eine wesentliche Rolle (► Übersicht 3.5). Von zentraler Bedeutung sind Elektrolytverschiebungen, besonders eine Hypokaliämie, eine Azidose oder eine Ischämie.

Übersicht 3.5. Plötzlicher Herztod – funktionelle Ursachen

- Akute Ischämie/Reperfusion
- Hämodynamische Insuffizienz
- Elektrolytstörung (v. a. Hypokaliämie)
- Hypoxämie
- Azidose
- Proarrhythmische Medikamente
- Andere Ursachen

Pathogenese. Aufgrund der unterschiedlichen Grunderkrankungen, die zu einem plötzlichen Herztod führen können, sind auch die Pathomechanismen bei einzelnen Patienten verschieden. Meist ist es nicht möglich zu erfassen, welches rhythmogene Ereignis primär einem plötzlichen Herztod zugrunde liegt. Ein Notarzt registriert in mehr als 60% Kammerflimmern und in etwa 30% eine Bradykardie oder Asystolie. Nur in ca. 7% wird eine VT dokumentiert. Hingegen fand sich in Langzeit-EKG-Registrierungen, die während eines plötzlichen Herztodes bei Patienten erfolgten, in mehr als 60% eine ventrikuläre Tachykar-

die, die im weiteren Verlauf jedoch in Kammerflimmern und schließlich in eine Asystolie degenerierte.

Dies ist insofern von Bedeutung, da Patienten mit Kammerflimmern oder gar einer Asystolie eine wesentlich schlechtere weitere Prognose im Vergleich zu Patienten mit primär dokumentierter VT haben. Aus diesem Grund könnte sich, wie bereits an Flughäfen belegt, eine frühzeitige Reanimation und entsprechende Defibrillation auch durch Laien für viele Patienten als sinnvoll erweisen.

Spezielle Krankheitsbilder

Ischämische Kardiomyopathie/Postinfarktphase

Im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes kommt es in ca. 10% zu primärem Kammerflimmern. In etwa 60% tritt dieses innerhalb der ersten 6 h nach Symptombeginn ein. Mit weiterem Abstand von dem Infarktbeginn nimmt die Häufigkeit progredient ab. Kammerflimmern ist wahrscheinlich die wesentlichste akute Todesursache im Rahmen des Infarktgeschehens. Als Pathomechanismus wird eine Kreiserregung im linken Ventrikel postuliert. Ventrikuläre Tachyarrhythmien in den ersten 24-48 h eines Myokardinfarktes implizieren aber kein erhöhtes Langzeitrisko.

Monomorphe ventrikuläre Tachykardien treten besonders häufig im chronischen Infarktstadium auf. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich meist um Kreiserregungen um eine Myokardnarbe. Die Prognose von Postinfarktpatienten verschlechtert sich mit abnehmender Pumpfunktion.

- Postinfarktpatienten mit nichtanhaltenden oder gar anhaltenden ventrikulären Tachykardien und reduzierter Ejektionsfraktion haben ein hohes plötzliches Herztodesrisiko.

Dilatative Kardiomyopathie

Auch bei dilatativer Kardiomyopathie finden sich nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien, die an Häufigkeit mit progredienter linksventrikulärer Funktionsstörung und Verschlechterung der Symptomatik zunehmen. Anhaltende ventrikuläre Tachykardien werden nur relativ selten dokumentiert, sind jedoch bei dilatativer Kardiomyopathie ebenfalls mit einem hohen plötzlichen Herztodesrisiko assoziiert. Zudem haben Patienten mit unklarer Synkope eine ungünstige Prognose. Da in der elektrophysiologischen Untersuchung ventrikuläre Tachykardien bei dilatativer Kardiomyopathie nur selten induziert werden können, geht man pathophysiologisch nicht von ursächlichen stabilen Kreiserregungen aus. Wahrscheinlich spielt eine gesteigerte Automatie oder getriggerte Aktivität ebenfalls eine wesentliche Rolle.

Bundle-Branch-Reentrytachykardie. Eine Sonderform ventrikulärer Tachykardien stellt die Bundle-Branch-Reentrytachykardie dar. Der Arrhythmie liegt eine Kreiserregung im Bereich des ventrikulären Reizleitungssystems und Myokards zugrunde. Zumeist findet sich diese Tachykardieform bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Bundle-Branch-Reentrytachykardien können zu Synkopen und unerwarteten Herztodesfällen führen.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Bei der hypertrophen Kardiomyopathie können gehäuft ventrikuläre Salven und nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien registriert werden, die mit einem erhöhten plötzlichen Herztodesrisiko verbunden sind. Anhaltende Kammertachykardien werden relativ selten dokumentiert. Das Risiko ist zudem bei aus-

■ **Tab. 3.19.** Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod bei hypertropher Kardiomyopathie (Zipes et al. 2006)

Hochrisikofaktor	Möglicher Risikofaktor
Herzstillstand (Kammerflimmern)	Vorhofflimmern
Spontane anhaltende Kammer-tachykardie	Myokardischämie
Familienanamnese für plötzlichen Herztod	Linksventrikuläre Ausflusstraktabstruktion
Unklare Synkope	Hochrisikomutation
Linksventrikuläre Myokarddicke ≥ 30 mm	Intensive (kompetitive) körperliche Anstrengung
Anomaler Blutdruck unter Belastung	
Nichtanhaltende spontane Kammer-tachykardien	

geprägter Myokardhypertrophie und einer positiven Familienanamnese für einen plötzlichen Herztod hoch (■ Tab. 3.19). Fehlen jegliche ventrikuläre Rhythmusstörungen, ist eher von einer günstigen Prognose auszugehen.

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Bei der ARVC kommt es gehäuft zu ventrikulären Tachykardien und einem plötzlichen Herztod. Ein Epsilon-Potential (niedriges Potential am Ende des QRS-Komplexes) im Ruhe-EKG ist charakteristisch, aber selten. Als arrhythmogenes Substrat findet sich ein Ersatz des rechtsventrikulären Myokards durch fibrolipomatöses Gewebe (besonders rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, Subtrikuspidalregion, freie rechtsventrikuläre Wand). Dementsprechend haben Kammertachykardien typischerweise eine Linksschenkelblockkonfiguration. Pathophysiologisch wird ein Reentrymechanismus angenommen, da die Tachykardien meist durch programmierte Elektrostimulation induziert und terminiert werden können. Prognostisch sind das Ausmaß der rechtsventrikulären Dilatation und eine linksventrikuläre Beteiligung von wesentlicher Bedeutung.

Genetische Arrhythmiesyndrome

Genetische Arrhythmiesyndrome sind mit einer geschätzten Prävalenz von 5/10.000 der Bevölkerung selten. Angeborene Erkrankungen von Ionenkanälen oder assoziierter Proteine (■ Tab. 3.2) wie das Long-QT-Syndrom, Short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom oder die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie gehen mit einem erhöhten Risiko für Kammertachykardien und einen plötzlichen Herztod einher.

Beim **Long-QT-Syndrom (LQTS)** können Synkopen, Torsade-de-pointes-Tachykardien und plötzliche Herztodesfälle auftreten. Ursächlich wurden 10 verschiedene Gendefekte identifiziert (■ Tab. 3.2). Funktionell resultiert eine Verlängerung des Aktionspotenzials und damit der QT-Zeit im Oberflächen-EKG. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation des Long-QT-Syndroms ist sehr variabel.

Ein besonders hohes Arrhythmierisiko haben Patienten nach erfolgreicher Reanimation (Rezidiv ca. 13%), LQTS1- und LQTS2-Patienten mit einer QTc-Zeit >500 ms sowie Männer mit LQTS3 unabhängig von der QT-Dauer. Für die 3 häufigsten Varianten wurden zudem genspezifische Trigger für kardiale Ereignisse identifiziert: LQTS1Belastung, besonders Schwimmen;

LQTS2 akustische Stimuli; LQTS3 Ruhe, Schlaf. Die Familienanamnese ist für die Risikoabschätzung nicht hilfreich.

Darüber hinaus wurde ein **Short-QT-Syndrom** identifiziert, das ebenfalls mit einer erhöhten Inzidenz plötzlicher Herztodesfälle besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen assoziiert ist. Das QT-Intervall Betroffener lag zwischen 210 und 270 ms. Als diagnostisch wurde eine QT-Dauer <300 ms vorgeschlagen. Ätiologisch wurden Mutationen von Kaliumkanälen, die an der späten Repolarisation beteiligt sind, gefunden (■ Tab. 3.2). Spezifische Trigger für Arrhythmien sind bisher nicht bekannt.

Beim **Brugada-Syndrom** können ventrikuläre Tachykardien mit Degeneration in Kammerflimmern sowie plötzliche Herztodesfälle auftreten. Es wurden Gendefekte, die zu einer Verminderung des Natriumstroms führen, identifiziert (■ Tab. 3.2). Typisch sind rechtspräkordiale bogenförmige ST-Hebungen mit begleitender T-Negativierung (Typ-1-EKG). Sattelförmige rechtspräkordiale ST-Hebungen und eine alleinige Erhöhung des J-Punkts (Typ-2- und Typ-3-EKG) sind unspezifisch und weisen in der Regel nur dann auf ein Brugada-Syndrom hin, wenn sie durch Klasse-IC- Antiarrhythmika in ein Typ-1-EKG überführt werden können. Synkopen und ein spontanes Typ-1-EKG gelten als Risiko. Man nimmt an, dass bei etwa 10–20% der Patienten mit idiopathischem Kammerflimmern ein Brugada-Syndrom zugrunde liegt. Zusätzlich können supraventrikuläre Tachykardien auftreten.

Die **catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie** (CPVT) tritt typischerweise bei körperlichem oder emotionalem Stress auf. Verschiedene Gendefekte kalziumregulierender Proteine aber auch des einwärtsgerichteten Kaliumkanals wurden identifiziert (■ Tab. 3.2). Als hohes Risiko für einen unerwarteten Herztod gelten hämodynamisch relevante Tachykardien, besonders, wenn diese unter β -Blocker auftreten. Als typische Morphologie wird die bidirektionale VT mit alternierender Rotation der QRS-Achse um 180° beobachtet.

Idiopathische ventrikuläre Tachykardien

Ventrikuläre Tachykardien werden als idiopathisch bezeichnet, wenn eine strukturelle Herzerkrankung ausgeschlossen wurde.

Übersicht 3.6. Klinische Präsentation von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod

- Asymptomatisch
- Symptome mit potentiellem Zusammenhang zu ventrikulärer Arrhythmie
 - Palpitationen
 - Dyspnoe
 - Angina pectoris
 - Synkope/Präsynkope
- Hämodynamisch stabile ventrikuläre Tachykardie (u. a. Herzrasen)
- Hämodynamisch instabile ventrikuläre Tachykardie (u. a. Hypotension, Gewebeminderperfusion)
- Herzstillstand (u. a. Bewusstlosigkeit, Gewebeminderperfusion, plötzlicher Herztod)
 - Asystolie
 - Ventrikuläre Tachykardie
 - Kammerflimmern
 - Pulslose elektrische Aktivität

Die Prognose ist meist gut, selten treten Synkopen auf. Bei rechtsventrikulärem Ursprung, zumeist im Bereich des Ausflustrakts, findet sich eine linksschenkelblockartige Konfiguration und oft ein Steil- oder Rechtstyp. Die Tachykardien manifestieren sich bevorzugt unter körperlicher Belastung oder sympathischer Stimulation. Häufig finden sich ventrikuläre Extrasystolen oder nichtanhaltende Tachykardien mit gleicher QRS-Morphologie.

Bei linksventrikulären idiopathischen Tachykardien zeigt sich im EKG eine rechtsschenkelblockartige Konfiguration oft mit Linkslagetyp. Es werden die Ausflustrakttachykardien (Automatie, getriggerte Aktivität im linksventrikulären Ausflustrakt, Pulmanalarterienhauptstamm oder Aortenbulbus) und die idiopathische verapamilsensitive linksventrikuläre Tachykardie (Reentry unter Beteiligung des Purkinje-Systems) unterschieden.

3.5.3 Klinische Präsentation

Die Symptomatik hängt von der Art der Arrhythmie (Dauer, Frequenz) und dem Vorliegen bzw. Schweregrad einer Herzerkrankung ab. Beschwerden können von milden Palpitationen, über Herzrasen bis zum funktionellen Herzstillstand reichen (► Übersicht 3.6). Ventrikuläre Tachykardien können Ursache unklarer Synkopen sein.

3.5.4 Diagnostik

Anamnese

Bereits die Anamnese kann auf ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod hindeuten. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen können plötzliche Herztodesfälle in der Familie, aber auch vorausgegangene Synkopen und Präsynkopen wegweisend für eine genetische Erkrankung (»genetic susceptibility factor«) sein. In der erwachsenen Allgemeinbevölkerung ist ein gesteigertes plötzliches Herztodesrisiko mit den »klassischen« koronarnuskulären Risikofaktoren (Hyperlipoproteinämie, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie) eng verknüpft (► Übersicht 3.7).

Eine Einschränkung dieser Parameter besteht jedoch darin, dass sie eher auf das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung hinweisen, die häufig mit einem plötzlichen Herztod einhergeht, jedoch weniger das Risiko für das exakte Todesereignis identifizieren.

Elektrokardiogramm

Oberflächen-EKG

Bei jedem Patienten, bei dem eine ventrikuläre Tachyarrhythmie abgeklärt wird, muss ein Ruhe-EKG geschrieben werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Meist finden sich nur unspezifische Hinweise für eine strukturelle Herzerkrankung, wie z. B. ST-Strecken-Veränderungen, Myokardhypertrophiezeichen, Zeichen eines abgelaufenen Herzinfarktes.

Nur selten werden spezifische Veränderungen bei Ionenkanaldefekten (z. B. Long-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom), einem Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder einer rechtsventrikulären Dysplasie (e-Potenzial) registriert (■ Abb. 3.11; ► Therapie bei speziellen Krankheitsbildern). Stets sollte die QT-Dauer bestimmt werden. Die Normalwerte der frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc)

Übersicht 3.7. Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod in der erwachsenen Bevölkerung

- Eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion
- Steigendes Lebensalter
- Männliches Geschlecht
- Rauchen
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie (speziell mit linksventrikulärer Hypertrophie)
- Schwere Alkoholkonsum (»binge drinking«)
- Bewegungsmangel (**Cave:** Sport bei Trainingsmangel)
- Depression (»worrier«)
- Medikation (»QT-Verlängerung«)

Speziell nach Myokardinfarkt bzw. bei Herzinsuffizienz:

- Erhöhte Frequenz in Ruhe
- Früh einfallende ventrikuläre Extrasystolen >10/h
- Ventrikuläre Tachykardien
- Spätpotenziale
- QT-Dispersion
- Reduzierte Herzfrequenzvariabilität (SDNN <70 ms)
- Reduzierte Baroreflexsensitivität

SDNN Standardabweichung aller NN-Intervalle bei Herzfrequenzmessung

liegen für Männer bei <430 ms und für Frauen bei <450 ms. Ein QTc-Intervall <300 ms wird meist als Hinweis für ein Short-QT-Syndrom gewertet.

Zudem muss auf rechtspräcordiale ST-Hebungen mit T-Negativierung in V_1 - V_3 im Sinne eines Typ-1-Brugada-EKGs geachtet werden. Bei einem Typ-2- und Typ-3-Brugada-EKG sollte durch Klasse-IC-Antiarrhythmika (z. B. Ajmalin 1 mg/kgKG) getestet werden, ob ein Typ-1-EKG provoziert werden kann (► Brugada-Syndrom).

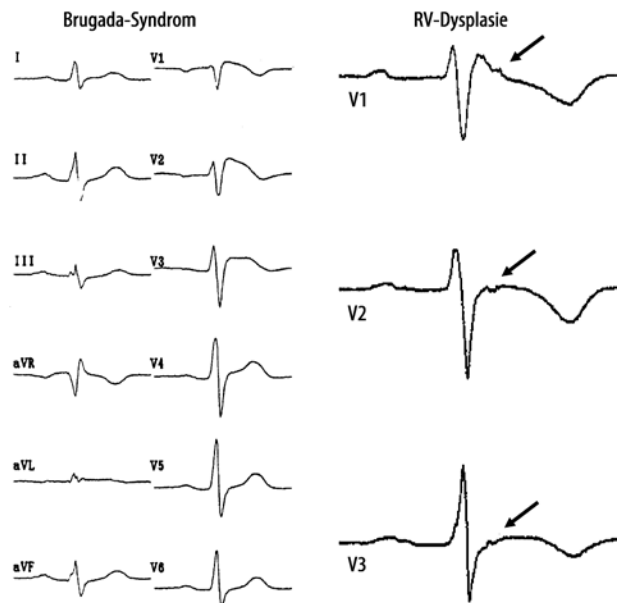
Hochverstärktes EKG

Spätpotenziale im hochverstärkten EKG, besonders beim Postinfarktpatienten, sind mit einem erhöhten plötzlichen Herztodesrisiko verbunden. Trotz eines hohen negativ prädiktiven Wertes haben Spätpotenziale jedoch nur eine geringe positiv prädiktive Genauigkeit, so dass ihnen in der klinischen Praxis keine Bedeutung zukommt.

QT-Intervall-Dispersion/T-Wellen-Alternans

Als Marker einer gestörten kardialen Repolarisation scheint eine erhöhte QT-Intervall-Dispersion (die Differenz zwischen der maximalen und minimalen QT-Intervall-Dauer in verschiedenen Standard-EKG-Ableitungen) auf ein gesteigertes Arrhythmierisiko hinzudeuten. Aufgrund der Schwierigkeit einer akkuraten Bestimmung der QT-Intervall-Dispersion sind Daten über den prädiktiven Wert bisher jedoch noch widersprüchlich.

Ähnliches gilt für den T-Wellen-Alternans, eine variierende T-Wellen-Amplitude, die nur mit speziellen EKG-Registrieretechniken erfasst werden kann. Randomisierte Studien deuten eher auf einen untergeordneten Stellenwert hin.



■ **Abb. 3.11.** Oberflächen-EKG bei **a** Brugada-Syndrom mit typischer ST-Strecken-Hebung und Rechtsschenkelblockkonfiguration in den Ableitungen V_1 - V_3 . **b** Typisches ϵ -Potenzial (Pfeil) in den Ableitungen V_1 - V_3 bei arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC)

Langzeit-EKG

Im Langzeit-EKG können nichtanhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardien registriert werden. Wegen des unregelmäßigen Auftretens ventrikulärer Arrhythmien schließt ein Normalbefund bei klinischem Verdacht auf ventrikuläre Rhythmusstörungen diese jedoch keinesfalls aus.

Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG hat eine wesentliche Bedeutung bei der Dokumentation belastungsinduzierter Arrhythmien, u. a. der catecholaminergen VT, sowie zur Detektion von Myokardischämien. Die catecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie kann oft bei Überschreiten einer Grenzfrequenz von 120-130/min induziert werden.

Echokardiographie/Herzkatheteruntersuchung

- Eine eingeschränkte Ejektionsfraktion (linksventrikuläre systolische Dysfunktion) ist der wesentlichste unabhängige Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod.

Die linksventrikuläre Pumpfunktion kann gut durch die Echokardiographie beurteilt und verlaufskontrolliert werden. Echokardiographisch können zudem wesentliche Anhalte über regionale Wandbewegungsstörungen, die Myokarddicke oder Klappenventilen erhoben werden.

Bei unklaren ventrikulären Tachykardien bzw. Kammerflimmern ist zudem meist die Indikation für eine Koronarangiographie gegeben. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung können ebenfalls die linksventrikuläre und ggf. rechtsventrikuläre Pumpfunktion beurteilt werden.

Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

Die EPU wird meist bei ventrikulärer Arrhythmie und unklarem Mechanismus eingesetzt (Willems et al. 2007).

Ischämische Kardiomyopathie/Postinfarktphase

Bei Patienten mit koronarer Makroangiopathie besteht bei regelmäßigen Tachykardien mit breitem Kammerkomplex und unklarem Mechanismus die Indikation zur EPU (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

Zur Risikostratifizierung hat die EPU nur eine sehr eingeschränkte Bedeutung. Der stärkste unabhängige Prädiktor für das Auftreten eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist die Einschränkung der Pumpfunktion. In der chronischen Postinfarktphase sollte eine EPU nur im Grenzbereich der Entscheidungsfindung bei moderat reduzierter Ejektionsfraktion (30–40%) als zusätzlicher Parameter zur Identifikation von Risikopatienten erwogen werden (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad B).

Nach überlebtem plötzlichen Herztod aufgrund von Kammerflimmern oder einer ventrikulären Tachykardie (ohne ICD-Indikation) sowie bei ventrikulären Arrhythmien im Rahmen einer Ischämie oder akuten Infarktphase (<48 h) (reversible Ursache) ergibt sich keine Notwendigkeit für eine EPU.

Dilatative Kardiomyopathie

Die prognostische Aussagekraft einer programmierten Kammerstimulation ist äußerst begrenzt. Auch die Nichtauslösbarkeit von ventrikulären Tachykardien ist im Hinblick auf das Auftreten zukünftiger Rhythmusstörungen nur von geringer Bedeutung. Als Sonderform findet sich bei 20–40% mit anhaltender monomorpher Kammertachykardie eine Bundle-Branch-Reentrytachykardie, die gut abliedert werden kann. Die Indikation zu einer EPU besteht somit nur bei dokumentierter regelmäßiger Tachykardie mit breitem QRS-Komplex zur Klärung des Mechanismus (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C).

Hypertrophe Kardiomyopathie

Zur Bedeutung einer EPU für die Risikostratifizierung bei hypertropher Kardiomyopathie liegen widersprüchliche Daten vor (ca. 30% mit überlebtem Herztod nicht induzierbar; 92% nicht induzierbare Patienten ereignisfrei über 5 Jahre). Eine EPU kann bei Synkopen, positiver Familienanamnese oder nichtanhaltenden ventrikulären Tachykardien im Langzeit-EKG als additiver Parameter für die Risikoabschätzung erwogen werden (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad C).

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Neben der klinischen VT können meist durch eine Kammerstimulation noch weitere VT-Morphologien induziert werden. Eine programmierte Kammerstimulation ist zur Identifizierung von Risikopatienten nur von begrenztem Wert (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad C).

Genetische Arrhythmiesyndrome

Eine EPU hat keinen Stellenwert beim **Long-QT-Syndrom**.

Die Erfahrungen mit einer EPU beim **Short-QT-Syndrom** sind begrenzt. Es findet sich meist eine sehr kurze atriale und ventrikuläre Refraktärzeit und hohe Induktionsrate anhaltender Kammertachykardien, was zur Diagnosesicherung und Risikoabschätzung beitragen kann (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad C).

Die prognostische Bedeutung einer EPU beim **Brugada-Syndrom** ist umstritten, wahrscheinlich eher gering. Nur bei asymptomatischen Patienten (symptomatisches Brugada-Syn-

drom ohnehin ICD-Indikation) mit Typ-1-Brugada-EKG oder Typ-2/3-Brugada-EKG, das mit Antiarrhythmika in Typ-1 überführt werden kann, ist eine EPU zu erwägen (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad C).

Bei **katecholaminerger polymorpher ventrikulärer Tachykardie** kann eine VT oft schon durch das Belastungs-EKG provoziert werden. Bei einer EPU sind VTs meist nicht durch Stimulation, aber durch Orciprenalin induzierbar.

Idiopathische ventrikuläre Tachykardien

Die Mehrzahl idiopathischer ventrikulärer Tachykardien zeigt ein charakteristisches Oberflächen-EKG (meist Linksschenkelblock und inferiore Achse bei Ursprung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt). Bei Patienten ohne kardiale Grunderkrankung ist eine EPU nach symptomatischer Tachykardie oder idiopathischem Kammerflimmern bei unklarem Mechanismus, und sonst nur mit Ziel der Katheterablation indiziert.

3.5.5 Akutes Management

Bei hämodynamisch relevanten ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern sollte möglichst schnell eine Defibrillation (biphasisch 120–200 J, monophasisch 360 J) erfolgen. Kann diese die Arrhythmie nicht terminieren, ist die Defibrillation nach Suprareninabgabe zu wiederholen. Parallel muss, falls nötig, die Zirkulation durch eine mechanische Reanimation aufrechterhalten werden.

☛ Kommt es zu Akutrezidiven der ventrikulären Tachykardie oder ist eine Defibrillation auch unter Suprarenin nicht erfolgreich, stellt die intravenöse Gabe von Amiodaron (5 mg/kgKG) vor einer erneuten Defibrillation die Therapie der Wahl dar.

Bei hämodynamisch tolerierten Tachykardien kann zunächst eine medikamentöse Terminierung versucht werden. Hierzu eignen sich Amiodaron oder Ajmalin. Im Rahmen einer akuten Myokardischämie kann ggf. auch Lidocain zum Einsatz kommen. Sind diese Medikamente nicht erfolgreich, sollte eine Defibrillation in Kurznarkose durchgeführt werden.

Bei Torsade-de-pointes-Tachykardien, die durch einen SA-/AV-Block bzw. symptomatische Bradykardien bedingt sind, sollte akut eine Stimulation erfolgen. Zudem kann bei Torsade-de-pointes-Tachykardien und auch digitalisinduzierter VT die Gabe von Magnesium hilfreich sein. Ein präkordialer Faustschlag vermag nur selten eine ventrikuläre Tachykardie zu terminieren.

Neben einer akuten Therapie und Terminierung der ventrikulären Tachyarrhythmie sollte immer angestrebt werden, evtl. auslösende Ursachen zeitnah zu korrigieren (z. B. Myokardischämie, Elektrolyte, proarrhythmische Pharmaka).

3.5.6 Langzeittherapie

Bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien steht zunächst die Behandlung möglicher kausaler Ursachen im Vordergrund. Dies umfasst u. a. einen Ausgleich von Elektrolytstörungen, Verzicht auf proarrhythmische Pharmaka, eine kardiale Rekompensation und eine adäquate Myokardrevaskularisation. Beim Ausschluss kausaltherapierbarer Ursachen besteht die Option einer medikamentösen Behandlung, der Implantation eines Kardio-

verterdefibrillators (ICD), der Katheterablation oder selten einer antitachykarden Operation (Zipes et al. 2006).

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die Auswirkungen von Sport auf die Inzidenz des plötzlichen Herztodes sind seit langem in der Diskussion. In der »Physicians Health Study« kam es innerhalb von 12 Jahren bei 21.481 subjektiv gesunden Männern zu 122 plötzlichen Todesfällen. Zwar stieg das relative Risiko eines unerwarteten Todes während und bis zu 30 min nach sportlicher Betätigung etwas an, durch ein regelmäßiges (1-mal/Woche) moderates Ausdauertraining (ca. 6 metabolische Äquivalente, >30 min) ließ sich das Gesamtrisiko eines plötzlichen Herztodes hingegen reduzieren.

- Die primärprophylaktische Wirkung des Sports wird über eine Vagusaktivierung erklärt, die mit einer ventrikulären elektrischen Stabilisierung einhergeht.

Bei Arrhythmien, die durch Katecholamine begünstigt werden (z. B. Long-QT-Syndrom), sollten kompetitive Belastungen vermieden werden.

Medikamentöse Therapie Antiarrhythmika

Antiarrhythmika, außer β -Blocker, sollten nicht primär zur Therapie ventrikulärer Arrhythmien oder zur Verhinderung eines plötzlichen Herztodes eingesetzt werden. Für kein Antiarrhythmikum (außer β -Blocker) wurde eine Senkung akuter Herztode belegt. Sie haben vielmehr potentielle proarrhythmische Effekte.

Generell sollte keine reine EKG-Kosmetik mit einer Suppression ventrikulärer Extrasystolen betrieben werden. Eine serielle Antiarrhythmikatestung durch wiederholte elektrophysiologische Untersuchungen hat heutzutage keinen Stellenwert mehr bei der Behandlung ventrikulärer Tachykardien.

β -Blocker. In mehreren randomisierten prospektiven Studien wurde klar belegt, dass eine β -Blockertherapie bei Postinfarktpatienten die plötzliche Herztodesrate um 30–40% mindert; dies gilt auch bei vorbestehender ACE-Hemmermedikation (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Zudem wird bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF \leq 35%) im Stadium NYHA II-IV unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz durch β -Blocker die Inzidenz plötzlicher Herztodesfälle um etwa 40% reduziert (Hoppe et al. 2005) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

β -Blocker können beim Long-QT-Syndrom und der katecholaminergen polymorphen ventrikulären Tachykardie zur Suppression von Arrhythmien eingesetzt werden. Ein günstiger prognostischer Effekt ist aber nicht sicher belegt.

Amiodaron. Seit der Verfügbarkeit von implantierbaren Kardioverterdefibrillatoren hat eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien oder überlebtem plötzlichen Herztod einen untergeordneten Stellenwert. Das derzeit effektivste Antiarrhythmikum ist Amiodaron, was prognostisch jedoch einer ICD-Versorgung unterlegen ist. Somit besteht lediglich bei Patienten, die Kontraindikationen gegen eine Implantation eines ICDs haben oder diese ablehnen, die Indikation zu einer antiarrhythmischen Medikation in der Regel mit Amiodaron in Kombination mit einem β -Blo-

cker. Zudem kann diese Medikation zur Vermeidung häufiger Schockabgaben zum Einsatz kommen.

Nicht-antiarrhythmische Medikamente

ACE-Hemmer. Nach abgelaufenem Myokardinfarkt senkt eine ACE-Hemmertherapie bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienzzeichen die Rate plötzlicher Herztodesfälle.

Aldosteronantagonisten. Bei schwerst herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium III-IV mit einer Ejektionsfraktion \leq 35% kann eine niedrig dosierte Aldosteronblockade (Spironolacton 12,5–50 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo signifikant die Gesamtsterblichkeit und speziell die plötzlichen Herztodesfälle reduzieren. Dieser Effekt wird zusätzlich zu ACE-Hemmer und β -Blocker beobachtet. Auch beim Postinfarktpatienten mit symptomatischer systolischer Kontraktionsstörung (EF \leq 35%) fand sich unter niedrig dosiertem Aldosteronantagonist (Eplerenon 12,5–50 mg/Tag) eine Senkung der unerwarteten Herztode.

Omega-3-Fettsäuren. Epidemiologische Untersuchungen und Observationsstudien zeigen eine reduzierte kardiovaskuläre Sterblichkeit bei der Einnahme mehrfach ungesättigter Fettsäuren, basierend auf einer niedrigeren plötzlichen Herztodesrate. Klinische Studien sind derzeit widersprüchlich.

Statine. Es gibt Anhalte, dass Statine das Auftreten lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko reduzieren. Man postuliert einen stabilisierenden Effekt auf die Zellmembran von Kardiomyozyten.

Implantierbarer Kardioverterdefibrillator (ICD)

Grundsätzlich muss die Primärprävention eines plötzlichen Herztodes von der Sekundärprophylaxe nach vorausgegangenem symptomatischem Arrhythmieereignis oder »überlebtem plötzlichen Herztod« abgegrenzt werden.

- Zur Sekundärprävention nach überlebtem plötzlichen Herztod sowie bei hämodynamisch relevanten anhaltenden ventrikulären Tachykardien (ohne reversible Ursache) besteht in der Regel die Indikation zur Implantation eines Kardioverterdefibrillators (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Hierdurch kann im Vergleich zu keiner Medikation oder einer antiarrhythmischen Therapie auch mit Amiodaron eine deutliche Prognoseverbesserung erzielt werden. Diese ist besonders ausgeprägt bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF \leq 35%).

Zur Primärprävention eines plötzlichen Herztodes kann darüber hinaus entsprechend der Ergebnisse der MADIT-II- und SCD-HeFT-Studie bei Patienten mit postinfarziell höchstgradig eingeschränkter Pumpfunktion (EF < 30%) oder ischämischer/nichtischämischer Kardiomyopathie im Stadium NYHA II-III ohne vorausgegangenes Arrhythmieereignis eine ICD-Implantation erwogen werden (► Therapie bei speziellen Krankheitsbildern). Die Indikation zur ICD-Implantation muss selbstverständlich unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen und des Patientenwunsches individuell gestellt werden.

Bei monogenetischen Erkrankungen zumeist im jüngeren Alter kann individuell bei Hochrisikopatienten z. B. mit vorausgegangenen Synkopen und dokumentierten ventrikulären Tachykardien, die Indikation zu einer ICD-Implantation gestellt

werden (► Therapie bei speziellen Krankheitsbildern). Hierbei handelt es sich jedoch stets um eine klinische Entscheidung. Randomisierte kontrollierte Studien liegen nicht vor.

Katheterablation

Die Katheterablation ventrikulärer Tachykardien hat bei idiopathischen Tachykardien und der Bundle-Branch-Reentrytachykardie einen wesentlichen Stellenwert (Kuck et al. 2007). Diese Tachykardien können bei mehr als 90% effektiv ablatiert werden mit nur niedriger Rezidivrate von etwa 10%. Bei struktureller Herzkrankung hingegen kommt der Katheterablation nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Auch bei primärem Erfolg ist die Rezidivrate mit 20–40% sehr hoch, wahrscheinlich aufgrund der Progression der Grunderkrankung und damit des arrhythmogenen Substrats (Therapie bei speziellen Krankheitsbildern). Bei unaufhörlichen (»incessant«) ventrikulären Tachykardien kann eine Katheterablation meist in Kombination mit einer pharmakologischen Behandlung und oft bereits nach ICD-Implantation indiziert sein.

Antitachykarde Operation

Die chirurgische Behandlung ventrikulärer Arrhythmien umfasst die Ablation oder gezielte, elektrophysiologisch gesteuerte Exzision eines arrhythmogenen Herdes, eine kardiale Sympathektomie oder Aneurysmaresektion. Diese Prozeduren haben aber nur einen untergeordneten Stellenwert.

Therapie bei speziellen Krankheitsbildern Ischämische Kardiomyopathie/Postinfarktphase

Im Vordergrund steht zunächst eine optimale Revaskularisation, wodurch oft ischämieinduzierte Tachykardien vermieden werden können. Nach Myokardinfarkt sowie bei systolischer ischämischer Herzinsuffizienz kann das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien durch ACE-Hemmer und β -Blocker reduziert werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Ein Aldosteronantagonist in niedriger Dosis (25 mg/Tag) vermindert zusätzlich bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III-IV und bei Patienten nach Myokardinfarkt mit symptomatischer systolischer Dysfunktion ($EF \leq 35\%$) die Rate plötzlicher Herztode (Hoppe et al. 2005).

Bei Patienten mit symptomatischen ventrikulären Tachyarrhythmien oder überlebtem plötzlichen Herztod konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass durch die Implantation eines ICDs die Rezidivrate signifikant gesenkt werden kann. Ein ICD ist prognostisch besonders günstig bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ($EF \leq 35\%$) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Ein ICD scheint bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter systolischer Pumpfunktion bei ischämischer Kardiomyopathie die Überlebensrate unabhängig von Ergebnissen einer elektrophysiologischen Untersuchung zu verlängern und kann bei diesen Patienten zur Primärprävention erwogen werden. Bei der Primärprävention ist der Zeitabstand seit dem Infarkt wesentlich. Eine ICD-Implantation sollte nur im chronischen Stadium (mindestens 40 Tage nach Infarkt) erfolgen. Bei deutlich eingeschränkter Auswurfleistung $\leq 30\text{--}35\%$ im NYHA-Stadium II-III führt ein ICD zur Reduktion der Sterblichkeit (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A), bei geringerer Evidenz im Stadium NYHA I (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B).

Zudem kann die biventrikuläre Stimulation (kardiale Resynchronisationstherapie; CRT) bei schwerer systolischer Herzinsuf-

fizienz ($EF \leq 35\%$) im NYHA-Stadium III-IV mit Linksschenkelblock ($QRS > 120$ ms) und Sinusrhythmus die Rate plötzlicher Herztode reduziert (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A). Das Ausmaß eines zusätzlichen Benefits durch einen ICD ist nicht abschließend geklärt.

Amiodaron ist meist nur zusätzlich zu einem ICD oder wenn keine ICD-Implantation erfolgen kann zur Suppression ventrikulärer Tachyarrhythmien angezeigt. Eine prophylaktische Gabe von Antiarrhythmika (außer β -Blocker) ist nicht indiziert. Klasse-IC-Antiarrhythmika sind nach Myokardinfarkt kontraindiziert.

Eine Katheterablation ist nach Myokardinfarkt bei häufigen VTs, die nicht auf Medikamente ansprechen, additiv zu einem ICD sinnvoll. Die alleinige Ablation reicht besonders bei eingeschränkter Pumpfunktion zur Prognoseverbesserung nicht aus. Die Ablation kann meist im Sinusrhythmus erfolgen. Bei epikardialer Ablation ist eine begleitende Koronarangiographie erforderlich.

Dilatative Kardiomyopathie

Bei einer dilatativen Kardiomyopathie mit systolischer Herzinsuffizienz ($EF \leq 35\%$) stellt eine optimale medikamentöse Therapie einschließlich ACE-Hemmer, β -Blocker und im NYHA-Stadium III-IV Aldosteronantagonist die Basis dar. Hierdurch kann das Risiko für einen plötzlichen Herztod deutlich gesenkt werden (Hoppe et al. 2005).

Sind bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie bereits symptomatische ventrikuläre Arrhythmien aufgetreten, so können Rezidive am effektivsten durch eine ICD-Implantation vermieden werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Zur Primärprävention wurde in früheren Untersuchungen bei dilatativer Kardiomyopathie kein Überlebensvorteil durch eine ICD-Implantation erzielt (CAT-, AMIOVIRT-, DEFINITE-Studie). In der SCD-HeFT-Studie konnte jedoch ein ICD bei einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ auch bei nichtischämischer Kardiomyopathie im Stadium NYHA II-III die Sterblichkeit reduzieren. Die relative Risikoreduktion war vergleichbar, die absolute Risikoreduktion aufgrund eines geringeren Gesamtrisikos aber niedriger als bei ischämischer Kardiomyopathie (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

Die Indikation zur Resynchronisationstherapie entspricht der bei ischämischer Herzinsuffizienz (s. oben).

Amiodaron kann bei anhaltender VT meist in Kombination mit einem ICD zur Vermeidung von Schocks zum Einsatz kommen.

Eine Ablation ist in der Regel nur bei Bundle-Branch-Tachykardie und selten bei sonst therapierefraktärer VT angezeigt. Ein Ablationserfolg ist aber nicht ausreichend zur Verhinderung eines plötzlichen Herztodes.

Hypertrophe Kardiomyopathie

Für eine antiarrhythmische Medikation ist keine Senkung der Sterblichkeit bei hypertropher Kardiomyopathie belegt. Bei Patienten mit anhaltenden VTs oder Kammerflimmern sollte ein ICD implantiert werden, da dieses Kollektiv in 11% adäquate Schocks pro Jahr erhielt (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

Amiodaron stellt bei diesen Patienten mit stattgehabten ventrikulären Arrhythmien nur dann eine Alternative dar, wenn eine ICD nicht implantiert werden kann (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Zur Primärprävention sollte ein ICD bei Patienten mit hohem Risiko erwogen werden. Obwohl die Risikostratifizierung nicht prospektiv validiert wurde, erscheint ein ICD bei ≥ 1 Hochrisikofaktor (■ Tab. 3.18), besonders bei exzessiver Myokardhypertrophie >30 mm und plötzlichen Todesfällen von Angehörigen gerechtfertigt (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Eine Prognoseverbesserung durch Medikation ist nicht belegt. Amiodaron oder Sotalol können aber bei Patienten, für die eine ICD-Implantation nicht in Frage kommt, zur Verhinderung ventrikulärer Tachyarrhythmien eingesetzt werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Es liegen keine prospektiv randomisierten Studien zur ICD-Therapie vor. Bei Patienten, die einen ICD wegen anhaltender ventrikulärer Tachykardien oder Kammerflimmern erhalten hatten, fand sich jedoch eine hohe Rate adäquater Schocks (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B). Eine ICD-Implantation erscheint zudem bei Patienten mit ausgeprägter ARVC und unklaren Synkopen oder plötzlichen Herztodesfällen in der Familie sinnvoll, ist durch prospektive Studien aber nicht belegt (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Eine Katheterablation kann mit einer akuten Erfolgsrate von 66–71% klinisch relevante ventrikulärer Tachykardien eliminieren, jedoch mit einer Rezidivhäufigkeit von ca. 48%. Sie eignet sich somit zur symptomatischen Behandlung, ist aber nicht ausreichend zur Verhinderung eines plötzlichen Herztodes (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Genetische Arrhythmiesyndrome

Long-QT-Syndrom (LQTS). Beim Long-QT-Syndrom wird allgemein ein Vermeiden kompetitiver Belastungen empfohlen, speziell für das LQTS1 Schwimmen. Beim LQTS2 sollten akustische Stimuli im Schlaf (z. B. Wecker, Telefon) verhindert werden. Zudem sind alle Medikamente, die zu einer QT-Verlängerung oder einem Kalium-/Magnesiumverlust führen können, zu meiden.

Da kardiale Ereignisse vorwiegend stress- bzw. belastungsinduziert sind, ist die Gabe eines β -Blockers bei allen Patienten mit LQTS und verlängertem QT-Intervall sinnvoll (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B) und sollte zudem auch bei Genträgern mit normalem QT-Intervall erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B). Daher ist eine Genanalyse Angehöriger ratsam.

Ein ICD in Kombination mit einem β -Blocker ist nach Herzstillstand indiziert (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A), scheint aber auch beim Auftreten von Synkopen oder VTs unter β -Blocker sinnvoll (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B).

Short-QT-Syndrom (SQTS). Die Therapie von Patienten mit SQTS ist aufgrund geringer Erfahrung noch unklar. Bei einer EPU kann die VT-Induktion beim SQTS1 durch Quinidin suppremiert werden. Inwieweit dies auch einen plötzlichen Herztod verhindern kann, ist offen, so dass ggf. eine ICD-Implantation erwogen werden muss.

Brugada-Syndrom. Die Risikostratifizierung ist bei Patienten mit Brugada-Syndrom entscheidend, da zur Verhinderung eines unerwarteten Todes nur die ICD-Implantation zur Verfügung steht. Ein ICD ist zur Sekundärprävention nach Herzstillstand indiziert

(Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C). Zudem sollte ein ICD aufgrund des erhöhten Risikos für kardiale Ereignisse bei einem Brugada-Syndrom und dokumentierter VT sowie bei Typ-1-EKG und Synkopen erwogen werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT). Da ventrikuläre Tachykardien typischerweise stressinduziert sind, ist eine Therapie mit β -Blocker bei allen Patienten mit dokumentierter katecholaminerger VT sinnvoll (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C) und sollte auch bei genetischer Diagnose ohne bisherige Symptomatik erwogen werden (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C).

Zur Rezidivprophylaxe nach überlebtem Herzstillstand ist ein β -Blocker alleine jedoch nicht ausreichend und sollte mit einem ICD kombiniert werden (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C). Zudem ist eine ICD-Implantation bei Patienten mit CPVT, die unter β -Blocker Synkopen oder anhaltende Tachykardien haben, zu erwägen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C).

Idiopathische ventrikuläre Tachykardien

Rechtsventrikulärer Ausflusstrakttachykardien sprechen oft gut auf ein Valsalva-Manöver an und bedürfen bei sehr seltenen Episoden keiner weiteren Therapie. Zur medikamentösen Behandlung von symptomatischen Patienten mit idiopathischer VT eignen sich β -Blocker oder Kalziumantagonisten, bei rechtsventrikulärer Ausflusstrakttachykardie ggf. auch Klasse-IC-Antiarhythmika.

Aufgrund einer hohen Erfolgsrate (ca. 90%) und geringer Risiken kann primär aber auch eine Katheterablation bei rechtsventrikulärer Ausflusstrakt- und idiopathischer linksventrikulärer Tachykardie durchgeführt werden. Die Ablation einer linksventrikulären Ausflusstrakttachykardie sollte erst nach einem medikamentösen antiarrhythmischen Therapieversuch erwogen werden.

Literatur/Leitlinien

- Calkins H, Brugada J, Packer DL et al. (2007) HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. *Heart Rhythm* 4: 816–861
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 117: e350–408
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. *Eur Heart J* 27: 1979–2030
- Haverkamp H, Breithardt G (2003) *Moderne Herzrhythmustherapie*. Thieme, Stuttgart
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R et al. (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 94: 488–509
- Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U et al. (2007) Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol* 96: 833–849
- Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr. et al. (2007) Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare

- Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 116: 2325–2345
- Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D (2005) Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie. *Z Kardiol* 94: 704–720
- Scheinman M, Calkins H, Gillette P et al. (2003) NASPE policy statement on catheter ablation: personnel, policy, procedures, and therapeutic recommendations. *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 789–799
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. (2007) Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 28: 2256–2295
- Willems S, Eckardt L, Hoffmann E et al. (2007) Leitlinie invasive elektrophysiologische Diagnostik. *Clin Res Cardiol* 96: 634–651
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 114: e385–484

Akute Herzinsuffizienz und Lungenödem

M. Flesch

4.1	Pathophysiologie	– 113	4.6.3	Laboruntersuchungen	– 116
4.2	Ätiologie	– 113	4.6.4	Echokardiographie	– 117
4.3	Prognose	– 113	4.6.5	Rechtsherzkatheteruntersuchung und PiCCO-Messung	– 117
4.4	Einteilung der akuten Herzinsuffizienz	– 114	4.7	Therapie	– 117
4.5	Klinische Symptome der akuten Herzinsuffizienz	– 115	4.7.1	Medikamentöse Therapie	– 117
4.6	Spezielle Diagnostik	– 115	4.7.2	Atmungsunterstützende Therapie	– 120
4.6.1	Elektrokardiogramm	– 115	4.7.3	Mechanische Kreislaufunterstützung	– 121
4.6.2	Röntgenaufnahme des Thorax	– 115	4.8	Zusammenfassung	– 121
				Literatur	– 121



Die akute Herzinsuffizienz ist der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen bei Patienten über 65 Jahre. Die Inzidenz nimmt mit der Überalterung der Bevölkerung sowie der besseren Überlebenschance nach akutem Myokardinfarkt und der daraus resultierenden steigenden Zahl von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weiter zu.

4.1 Pathophysiologie

Definition

Beim Lungenödem handelt es sich um einen Zustand, in dem Blutplasma und meistens auch Erythrozyten aus dem Lungenkapillarbett in das interstitielle Gewebe der Lungen und/oder Alveolarlumen gelangen und Gasaustausch sowie Atmung behindern.

Interstitielle Flüssigkeitsvermehrung bzw. Transsudat von Plasma tritt in den Alveolarraum ein, wenn

- entweder bei intakter Gefäß- und Alveolarwand der Druck im Kapillarsystem durch erhöhten Lungenvenendruck den kolloidosmotischen Druck des Blutes übersteigt (mittlerer Lungenvenendruck >23 mmHg), wobei es dann auch meistens zu Gefäßrissen mit Übertritt von Erythrozyten kommt, oder
- bei normalem Lungenvenen- und Kapillardruck die Gefäß- und/oder die Alveolarwandung pathologisch verändert, d. h. durchlässig, ist.

Im ersten Fall entwickelt sich das Lungenödem als Folge einer Linksherzinsuffizienz bei Hypertonie, Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathie, Aortenklappenfehlern oder Mitralinsuffizienz bzw. bei Mitralstenose und – seltener – Lungenvenenthrombose. Im zweiten Fall entwickelt sich das Lungenödem ohne Pulmonalvenendruckerhöhung auf dem Boden einer to-

xischen Lungengefäßschädigung (Gasinhalation, Urämie u. a.), auch als »fluid lung« bezeichnet.

Besonders dramatisch verläuft das Lungenödem, wenn das pulmonale Gefäßbett auf die Drucksteigerung nicht vorbereitet ist. Besteht eine Lungenvenendruckerhöhung über längere Zeit, kommt es zu Anpassungen von Gefäßwand und Lymphdrainage der Lungen. Unter diesen Umständen können auch höhere Drücke ohne Ödem toleriert werden. Dies findet man z. B. bei der lange bestehenden Mitralstenose. Ein Lungenödem bleibt bei Linksherzinsuffizienz auch dann aus, wenn bei gleichzeitigem Rechtsherzversagen der Pulmonaldruck nicht mehr ansteigen kann (Myokarditis, rechtsventrikuläre Infarzierung bei Hinterwandinfarkt).

4.2 Ätiologie

Die akute Herzinsuffizienz wird durch eine Vielzahl von Grunderkrankungen hervorgerufen, die in ► Übersicht 4.1 zusammengefasst sind. Die häufigste Ursache ist die KHK, die in etwa 60–70% der Fälle einer akuten Herzinsuffizienz zugrunde liegt. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten. Bei jüngeren Patienten sind häufige Gründe für eine akute Herzinsuffizienz die DCM, Herzrhythmusstörungen, kongenitale oder valvuläre Vitien oder eine fulminant verlaufende Myokarditis. Die wichtigsten Ursachen für die häufige kardiale Dekompensation bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sind in ► Übersicht 4.2 zusammengefasst (Dickstein et al. 2008).

4.3 Prognose

Symptomatik und Gefährdung für den Kranken werden durch die Grundkrankheit, ferner durch den erschwerten Gaswechsel infolge der intraalveolären Flüssigkeitsansammlung, die ödematös verdickten Alveolarmembranen, die verdickte Bronchialschleimhaut und die begleitende Bronchospastik bestimmt. Die Hypoxämie wird durch intrapulmonale Shunts, Ventilations-Per-

Übersicht 4.1. Auslösende Faktoren für die akute Herzinsuffizienz

- Dekompensation einer vorbestehenden Herzinsuffizienz
- Akutes Koronarsyndrom
 - Myokardinfarkt/instabile Angina mit ausgeprägter myokardialer Ischämie und ischämiebedingter kardialer Funktionsstörung
 - Mechanische Komplikationen des akuten Myokardinfarkts
 - Rechtsherzinfarkt
- Hypertensive Krise
- Akute Rhythmusstörungen (VT, Kammerflimmern, Vorhofflimmern oder -flattern, andere supraventrikuläre Tachykardien)
- Klappeninsuffizienzen, insbesondere schwere Mitralklappeninsuffizienz (Endokarditis, Abriss der Chordae tendineae, Verschlechterung einer vorbestehenden Klappeninsuffizienz)
- Dekompensierte Aortenklappenstenose
- Akute Myokarditis
- Herztamponade
- Aortendissektion
- Schwangerschaftskardiomyopathie
- Nichtkardiovaskuläre auslösende Faktoren
 - Fehlerhafte Medikamenteneinnahme
 - Flüssigkeitsüberladung bei Niereninsuffizienz
 - Infektionen, insbesondere Pneumonie und Sepsis
 - Schlaganfall
 - Nach größeren Operationen
 - Asthma bronchiale
 - Phäochromozytom
- Herzversagen mit gesteigerter Pumpleistung
 - Sepsis
 - Thyreotoxische Krise
 - Anämie
 - Shunt-Vitien

fusions-Störungen und die insgesamt erschwerte Atemarbeit verstärkt. Liegt ursächlich eine KHK zugrunde, ist die resultierende Hypoxie besonders nachteilig. Trotz aller Verbesserungen bei der Therapie der akuten Herzinsuffizienz ist die Krankenhaussterblichkeit hoch. Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock bei der Krankenhausaufnahme liegt die Krankenhaussterblichkeitsrate innerhalb von 4 Wochen bei 58%, bei Patienten ohne kardiogenen Schock bei 15%. Für Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz im Zusammenhang mit einem Myokardinfarkt wird die Letalitätsrate im ersten Jahr mit 30% angegeben. Von den Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz werden 45% innerhalb eines Jahres erneut krankenhauspflchtig. Das kombinierte Risiko für Tod oder Rehospitalisierung bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz liegt je nach Patientenkollektiv bei 30–60% (Dickstein et al. 2008).

Übersicht 4.2. Auslösende Faktoren für die Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz**Nichtkardial**

- Mangelnde Compliance (Kochsalz, Flüssigkeit, Medikamente)
- Zusätzliche Medikamente (Antiarrhythmika außer Amiodaron, β -Rezeptorenblocker, NSAID, Verapamil, Diltiazem)
- Infektion
- Alkoholmissbrauch
- Nierenfunktionsstörung (auch exzessiver Gebrauch von Diuretika)
- Lungenembolie
- Hypertonie
- Hyper- und Hypothyreose
- Anämie

Kardial

- Vorhofflimmern
- Andere supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien
- Bradykardie
- Myokardischämie (häufig asymptomatisch), Myokardinfarkt
- Verschlechterung einer Mitrals- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz
- Exzessive Vorlastreduktion (z. B. durch Diuretika + ACE-Inhibitor/Nitrat)

4.4 Einteilung der akuten Herzinsuffizienz**Definition**

Die akute Herzinsuffizienz ist als das plötzliche Auftreten von Symptomen und Zeichen einer gestörten Herzfunktion definiert.

Die akute Herzinsuffizienz kann mit und ohne vorangegangene kardiale Erkrankung auftreten, als Folge einer systolischen oder einer diastolischen Pumpfunktionsstörung, von Herzrhythmusstörungen, einer Steigerung der kardialen Nachlast oder einer unzureichenden oder zu starken Vorlast des Herzens. Die Vielfalt dieser pathophysiologischen Ursachen führte im angelsächsischen Sprachraum zum Begriff des »acute heart failure syndrome«, der deutlich zum Ausdruck bringt, dass die akute Herzinsuffizienz kein einheitliches Krankheitsbild ist und dementsprechend die Therapie auch sehr differenziert durchgeführt werden muss.

Zum besseren Verständnis haben sich verschiedene Einteilungen und Klassifizierungen der akuten Herzinsuffizienz durchgesetzt. So unterscheidet die European Society of Cardiology in ihren Leitlinien (Niemi et al. 2005) die in ► Übersicht 4.3 zusammengestellten akuten Herzinsuffizienzformen.

Auf Intensiv- und Coronary-Care-Stationen wird außerdem eine Reihe anderer Klassifikationen benutzt. Eine klassische Einteilung ist die nach Killip, die ursprünglich zur Einteilung des Schweregrads der kardialen Dekompensation bei akutem Myokardinfarkt konzipiert wurde (■ Tab. 2.12).

Klinisch hat sich auch eine Einteilung entsprechend der peripheren Durchblutung und dem Auskultationsbefund der Lungen

Übersicht 4.3. Herzinsuffizienzformen

- Akut dekompensierte Herzinsuffizienz (neu aufgetreten oder Dekompensation einer vorbestehenden Herzinsuffizienz) mit Zeichen und Symptomen der akuten Herzinsuffizienz, die mild sind und nicht die Kriterien eines kardiogenen Schocks, eines Lungenödems oder einer hypertensiven Krise erfüllen
- Hypertensive akute Herzinsuffizienz mit Zeichen und Symptomen der Herzinsuffizienz, begleitet von erhöhtem arteriellen Blutdruck und relativ erhaltener linksventrikulärer Funktion sowie einem Thoraxröntgenbild mit Zeichen des akuten Lungenödems
- Lungenödem (nachgewiesen im Röntgenbild des Thorax) mit starker Luftnot, Rasselgeräuschen über den Lungen, Orthopnoe und einer Sauerstoffsättigung <90% bei Raumluft
- Kardiogener Schock, definiert als verminderter arterieller Blutdruck (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder Abfall des systolischen Blutdrucks >30 mmHg) und/oder verminderte Urinausscheidung (<0,5 ml/kgKG/h) mit einer Herzfrequenz >60/min mit oder ohne Nachweis einer Organstauung
- Herzinsuffizienz mit gesteigertem kardialen Auswurf, in der Regel mit gesteigerter Herzfrequenz (Herzrhythmusstörungen, Thyreotoxikose, Anämie etc.) mit einer warmen Peripherie, Lungenstauung und bisweilen auch mit niedrigem Blutdruck wie im septischen Schock
- Rechtsherzinsuffizienz mit niedrigem kardialen Auswurf und sichtbarem Jugularvenenpuls, vergrößerter Leber und Hypertonie

bewährt. Die Patienten können in folgende Klassen eingeteilt werden (Nieminen et al. 2005):

- Klasse I: warm und trocken,
- Klasse II: warm und feucht,
- Klasse III: kalt und trocken und
- Klasse IV: kalt und feucht.

4.5 Klinische Symptome der akuten Herzinsuffizienz

- Die klinischen Zeichen der akuten Herzinsuffizienz variieren in Abhängigkeit von der auslösenden Grunderkrankung. Als klassisch und in der Regel für den Patienten subjektiv auch am dramatischsten gelten die Zeichen des Rückwärtsversagens des linken Ventrikels.

Hier klagt der Patient im milden Stadium über Belastungsdyspnoe, im fortgeschrittenen Stadium mit Lungenödem über schwerste Ruhedyspnoe, mit trockenem bis feuchtem, schaumigem Husten, kalt-feuchte Haut, Blässe oder auch Zyanose. Der Blutdruck ist normal oder häufig auch stark erhöht. Bei der Auskultation finden sich feinblasige Rasselgeräusche über den Lungen.

Teilweise kommen auch trockene Nebengeräusche als Ausdruck eines „Asthma cardiale“ hinzu, die die differenzialdiagnostische Abgrenzung zur exazerbierten obstruktiven Atemwegserkrankung schwer machen können. Bei der Untersuchung des

Herzens können eine Verlagerung des Herzspitzenstoßes nach links sowie pathologische Herzgeräusche als Hinweis auf ein kardiales Vitium sowie ein dritter und ein vierter Herzton auffallen.

Typische Zeichen und Symptome des akuten Rückwärtsversagens des rechten Ventrikels als Folge einer rechtsmyokardialen Funktionsstörung oder auch einer Erhöhung der pulmonalen Widerstands sind Müdigkeit, Unterschenkelödeme, Druckschmerzhaftigkeit des oberen Abdomens als Folge einer Leberstauung sowie Kurzatmigkeit als Folge von Pleuraergüssen und Aszites. Als klassisches klinisches Zeichen wird die Jugularvenenstauung angegeben. Im fortgeschrittensten Stadium kommt es zu Anasarka und Oligurie.

Zeichen und Symptome des rechts- oder linksventrikulären Vorwärtsversagens sind im fortgeschrittenen Stadium körperliche Schwäche, geistige Verwirrung, Schwindel, Blässe oder Zyanose, kalt-feuchte Haut, niedriger Blutdruck, schwacher Puls und Oligurie. Im Endstadium präsentieren sich die Patienten mit dem Vollbild des kardiogenen Schocks.

4.6 Spezielle Diagnostik

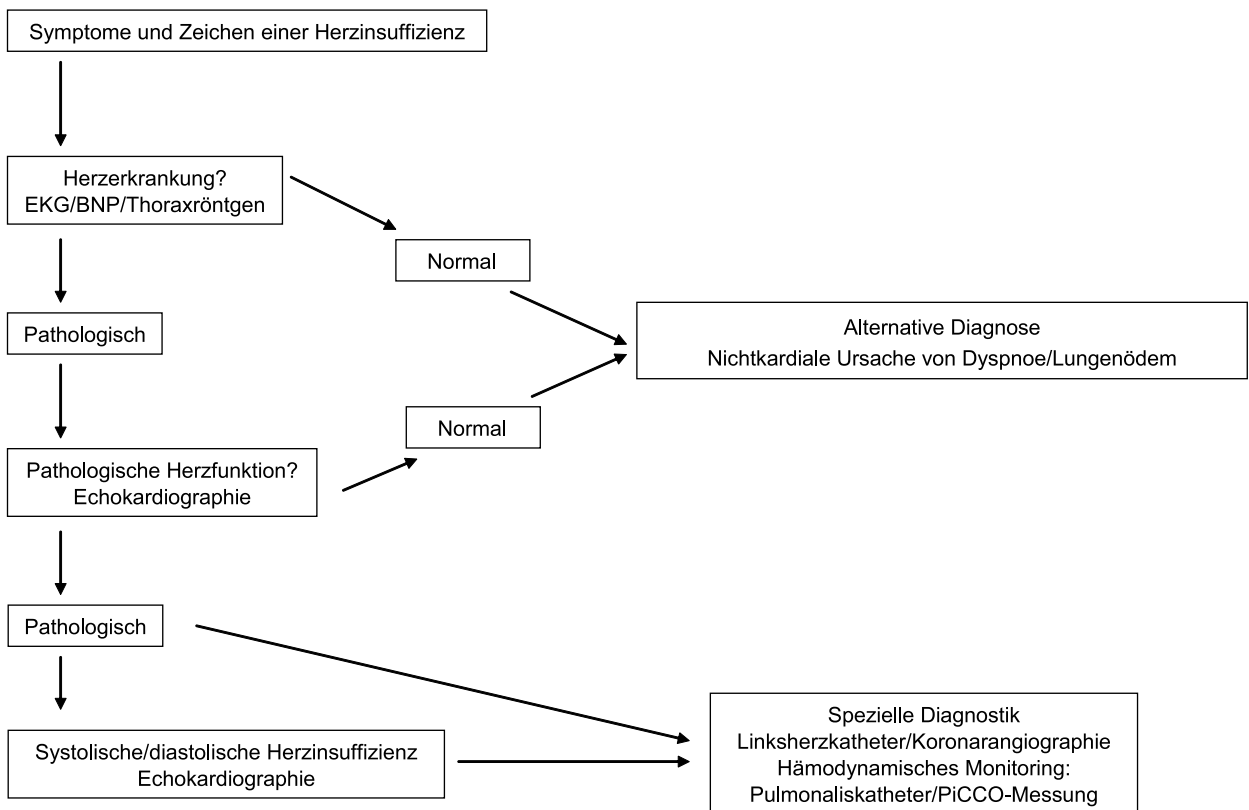
Die Diagnostik einer akuten Herzinsuffizienz beruht zunächst auf der Anamnese und auf den beschriebenen klinischen Zeichen und Symptomen. Im weiteren Verlauf wird die Diagnosestellung durch EKG, Röntgenaufnahme des Thorax, klinisch-chemische Biomarker und die Echokardiographie unterstützt. Das folgende Flussdiagramm gibt eine Übersicht der wichtigsten Untersuchungsschritte (■ Abb. 4.1).

4.6.1 Elektrokardiogramm

Entsprechend der ätiologischen Vielfalt der akuten Herzinsuffizienz gibt es keine klassischen elektrokardiographischen Zeichen. Das Elektrokardiogramm ist dennoch entscheidend für die differenzialdiagnostische Abklärung der einer kardialen Dekompensation zugrunde liegenden Ursachen wie supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen mit der Tachyarrhythmia absoluta als der häufigsten zur kardialen Dekompensation führenden Herzrhythmusstörung, der myokardialen Ischämie, der Rechts- oder Linksherzbelastung, der Myokardhypertrophie, einer Perikarditis oder eines Perikardergusses. Ergänzt wird die Diagnostik sinnvollerweise durch eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung am Monitorelektrokardiogramm.

4.6.2 Röntgenaufnahme des Thorax

Die Röntgenaufnahme des Thorax dient zur Beurteilung von Herzgröße und -form sowie der Evaluation vorbestehender Lungenerkrankungen. Ein Lungenödem zeigt sich durch transiente Linien, die durch eine ödematöse Erweiterung von Bindegewebssepten entstehen, den sog. Kerley-A-, -B- und -C-Linien. Als Kerley-B-Linien werden horizontale Linien bezeichnet, die im lateralen Lungenbereich bis an die Pleuragrenze heranreichen und meistens in den Lungenunterfeldern nachzuweisen sind. Kerley-A-Linien sind seltener anzutreffende Linien, die vom Lungenoberlappen zu den Lungenhili ziehen. Selten findet man Kerley-B-Linien in Form einer feinen retikulären Zeichnungs-



■ **Abb. 4.1.** Diagnostik bei akuter Herzinsuffizienz. BNP natriuretisches Peptid Typ B, EKG Elektrokardiogramm

vermehrung über den Lungen. Kerley-Linien sind Zeichen des interstitiellen Lungenödems. Kommt es zum alveolären Lungenödem, zeigt sich meist eine diffuse Verschattung der Lunge mit konfluierenden, schlecht abgrenzbaren Arealen erhöhter Röntgendichte. Die Röntgenaufnahme des Thorax erlaubt zudem die Diagnose eines Pleuraergusses als Folge einer Rechtsherzdekompensation und die differenzialdiagnostische Abklärung von entzündlich-infektiösen Infiltraten. Entzündliche pulmonale Veränderungen können auch gut durch ein Lungen-CT abgeklärt werden. Die computertomographische Kontrastmittelangiographie ermöglicht den Nachweis einer Lungenembolie als Grund für ein akutes Rechtsherzversagen.

4.6.3 Laboruntersuchungen

Zu den Standardlaboruntersuchungen bei der akuten Herzinsuffizienz gehören immer: Blutbildanalyse, Bestimmung der Thrombozytenzahl, insbesondere bei Rechtsherzinsuffizienzzeichen Analyse des INR- bzw. Quick-Wertes, Bestimmung der Entzündungsparameter CRP oder Blutsenkungsgeschwindigkeit, Bestimmung der D-Dimere zum Ausschluss einer Lungenembolie als Ursache der akuten Kreislaufdekompensation, Bestimmung von Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Blutglucosekonzentration, kardialen Ischämie markern wie CK und CK-MB sowie TnI oder TnT. Die Transaminasenbestimmung kann zur Beurteilung der Leberbelastung bei Rechtsherzversagen hinzugezogen werden. Eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone sollte zum Ausschluss einer Hyperthyreose als Ursache des akuten Herzversagens erfolgen (Nieminen et al. 2005).

Eine Blutgasanalyse ist bei allen Patienten mit Luftnot oder schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz erforderlich. Beim interstitiellen Lungenödem kommt es typischerweise zu einer Abnahme des pO_2 und gleichzeitig zu einer Abnahme des pCO_2 mit respiratorischer Alkalose als Folge der Hyperventilation beim Lungenödem. Beim alveolären Lungenödem kann der pCO_2 -Wert sowohl erhöht als auch normal oder erniedrigt sein. Eine Korrelation zum radiologischen Schweregrad des Lungenödems gibt es nicht. Bei erhaltener peripherer Durchblutung kann sie zur kontinuierlichen Überwachung auch durch eine Pulsoxymetrie ersetzt oder ergänzt werden.

Biomarker/Natriuretisches Peptid Typ B

Das zunächst im Gehirn (»brain«) nachgewiesene natriuretische Peptid Typ B (BNP) wird von Herzmuskelzellen bei erhöhter Wandspannung oder Volumenbelastung des Myokards synthetisiert und freigesetzt. Bei der Sekretion aus der Herzmuskelzelle wird eine Vorstufe dieses myozytären Hormons in das aktive BNP und in ein hormonell inaktives Fragment, das NT-proBNP, gespalten. Beide Spaltprodukte sind im Blut nachweisbar. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bestimmungen sowohl von BNP als auch NT-proBNP geeignet sind, eine Herzinsuffizienz als Ursache bei Patienten mit akuter Luftnot differenzialdiagnostisch abzuklären. Eine systolische Herzinsuffizienz als Ursache der akuten Luftnot ist demnach unwahrscheinlich, wenn NT-proBNP-Serumspiegel <300 ng/l und BNP-Spiegel <100 ng/l liegen. Die Grenzen verändern sich in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Nierenfunktion. Auch das Vorliegen einer Sepsis oder die Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern und AT_1 -Rezeptorantagonisten hat Einfluss auf BNP-Serumspiegel. Sind BNP- oder

NT-proBNP-Spiegel erhöht, ist eine weitergehende kardiale Abklärung erforderlich. Auch eine diastolische Herzinsuffizienz führt zu einer BNP-Werterhöhung (Niemenin et al. 2005).

4.6.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie gehört zu den wichtigsten Untersuchungen bei der akuten Herzinsuffizienz, da sie eine zuverlässige Diagnose der zugrunde liegenden Herzerkrankung erlaubt. Im M-Mode lassen sich Größe und Pumpfunktion des linken Ventrikels gut beschreiben. Der zweidimensionale Vierkammerblick erlaubt ebenfalls eine Beurteilung der Pumpfunktion des linken, aber auch des rechten Ventrikels. Herzklappenfehler lassen sich präzise evaluieren, ebenso wie eine HOCM. Wichtig ist v. a. der Ausschluss einer schweren Mitralinsuffizienz als Ursache der kardialen Dekompensation. Die Echodoppleruntersuchung erlaubt Aussagen zum pulmonalarteriellen Druck und gibt Hinweise auf eine Relaxationsstörung des Herzens. Insbesondere bei der Rechtsherzinsuffizienz muss auf Zeichen der restriktiven Kardiomyopathie geachtet werden. Typisch sind hier dilatierte Vorhöfe bei normal großen oder im Volumen verkleinerten Ventrikeln und im Mitralklappenflussprofil eine Aufhebung der a-Welle, d. h. der atrialen Füllung in der Diastole.

4.6.5 Rechtsherzkatheteruntersuchung und PiCCO-Messung

Die Messung des pulmonalen Drucks sowie des pulmonalen Verschlussdrucks mithilfe eines Swan-Ganz-Katheters erlaubt in der Regel eine Differenzierung zwischen einem kardialen und einem nichtkardialen Lungenödem. Wenn der pulmonale Kapillardruck über 20–25 mmHg erhöht ist, ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass es sich um ein kardial bedingtes Lungenödem handelt. Der Einfluss der Rechtsherzkatheteruntersuchung ist umstritten, da auch bei kurz liegendem Pulmonalkatheter eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet wurde. Die Indikation zum Einsatz des Rechtsherzkatheters ist daher sehr kritisch zu stellen.

Eine moderne Alternative zum Rechtsherzkatheter stellt die PiCCO-Messung dar. Hierbei handelt es sich um eine gering invasive Methode zum Monitoring wichtiger Kreislaufdaten von Patienten auf Intensivstationen. Auch die angebotenen Geräte tragen den Markennamen PiCCO.

Über zwei Katheter, die in eine herznahe Vene sowie in eine Arm- oder Beinarterie des Patienten plziert werden, können HZV und weitere volumetrische Parameter für Vorlast und Lungenödem gemessen werden. Ein Katheter mit Drucksensor in der A. pulmonalis (Swan-Ganz-Katheter) ist nicht erforderlich. Die Methode bedient sich der Thermodilution nach der Stewart-Hamilton-Methode zur Kalibrierung. Dabei wird ein festgelegtes Volumen einer unter 10°C gekühlten isotonischen Kochsalz- oder Glucoselösung schnell i.v. injiziert. Die kalte Flüssigkeit durchläuft den rechten Herzvorhof und die rechte Herzkammer, dann die Lungengefäße und das linke Herz. Am Messpunkt, z. B. der Femoralarterie, wird eine sog. Thermodilutionskurve aufgezeichnet. Sie ist von der Herzleistung, dem Blutfluss und den beteiligten Flüssigkeitsmengen abhängig. Die Vorlast für das Herz kann in Form des globalen enddiastolischen Volumens oder

des intrathorakalen Blutvolumens bestimmt werden; außerdem das extravasale Lungenwasser, ein Parameter für ein drohendes Lungenödem. Nach der Kalibrierung kann das HZV kontinuierlich in Echtzeit durch eine Pulskonturanalyse verfolgt werden. Das Schlagvolumen ist proportional zu der Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve; multipliziert mit der Schlagfrequenz ergibt sich das HZV. Größere Studien zum Einfluss der PiCCO-Messung auf die Prognose von Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz liegen bislang nicht vor.

4.7 Therapie

- Ziele einer Therapie der akuten Herzinsuffizienz sind eine möglichst rasche Beschwerdelinderung und eine Stabilisierung der hämodynamischen Situation des Patienten.

Beides erfolgt mit dem weitergehenden Ziel, die langfristige Prognose des Patienten zu verbessern. Eine hierarchische Auflistung der therapeutischen Schritte bei akuter Herzinsuffizienz wird in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (Niemenin et al. 2005) vorgegeben. Die nachfolgenden Ausführungen geben im Wesentlichen die Empfehlungen dieser Leitlinien wieder.

4.7.1 Medikamentöse Therapie

Opiate

Zur akuten Stressminderung sind Opiate die Mittel der Wahl bei der akuten Herzinsuffizienz. Die langsame i.v.-Gabe von Morphium in einer Dosierung von 10 mg führt zu einer Venodilatation sowie milden arteriellen Dilatation und bewirkt einen Abfall der Herzfrequenz. Die Dosierung kann im Bedarfsfall wiederholt werden. Als Nebenwirkung ist bei höheren Dosierungen v. a. die Atemdepression zu nennen.

Antikoagulation

Eine Antikoagulation ist Standard bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit und ohne Herzinsuffizienz. Das Gleiche gilt für Patienten mit Vorhofflimmern. Für die reine akute Herzinsuffizienz gibt es keine direkte Evidenz für die Wirksamkeit von unfractioniertem oder fraktioniertem Heparin. Auch hier gilt aber, dass eine prophylaktische Antikoagulation wahrscheinlich zu weniger venösen Thrombosen führt.

! Cave

Fraktioniertes Heparin ist bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Insbesondere bei einer Rechtsherzinsuffizienz muss beachtet werden, dass eine stauungsbedingte Beeinträchtigung der Leberfunktion zu einer Störung der humoralen Gerinnung führen kann.

Vasodilatoren

Vasodilatoren gelten als Mittel der ersten Wahl bei der Therapie der akuten Herzinsuffizienz, insbesondere bei Patienten mit normalen oder der überwiegenden Zahl von Patienten mit erhöhtem arteriellen Blutdruck. Nitrate sind die klassischen bei der akuten Herzinsuffizienz eingesetzten Vasodilatoren. Sie vermindern die pulmonale Stauung, ohne das Schlagvolumen zu vermindern

oder den Sauerstoffbedarf des Herzens zu steigern. In niedriger Dosierung führen sie zu einer reinen Dilatation der Venen, nur bei steigender Dosierung kommt es auch zu arterieller und koronararterieller Dilatation. Abhängig von der Dosierung sind Nitrate somit Vorlast- und Nachlastsenker. Die Wirkung der Nitrate auf HZV und Blutdruck hängt wesentlich von der vorbestehenden Vor- und Nachlast sowie der Fähigkeit des Herzens ab, auf eine barorezeptorvermittelte Zunahme des Sympathikotonus zu reagieren.

! Cave

Die Nitratgabe erfordert eine engmaschige Kontrolle der Kreislaufparameter, insbesondere des arteriellen Blutdrucks, und sollte vorsichtig einschleichend erfolgen.

Der Effekt folgt häufig einer U-förmigen Kurve mit initialer Abnahme von Blutdruck und HZV und anschließender Zunahme beider Parameter. Eine Reduktion der Nitratdosis ist erforderlich, wenn der systolische arterielle Blutdruck unter 90–100 mmHg sinkt, und muss abgebrochen werden, wenn der systolische Blutdruck noch weiter abnimmt. Grundsätzlich kann die Medikamentengabe oral oder i.v. erfolgen; erfahrungsgemäß ist die i.v.-Gabe besser zu titrieren. Die Entscheidung für Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat oder Natriumnitroprussid kann von persönlichen Erfahrungen mit den unterschiedlichen Substanzen abhängig gemacht werden. Natriumnitroprussid sollte v. a. Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz und Patienten mit Nachlasterhöhung wie bei der hypertensiven Entgleisung vorbehalten bleiben. Der Einsatz von Natriumnitroprussid erfordert mehr noch als die Verwendung anderer Nitrate eine invasive hämodynamische Überwachung. Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es zu einer Vergiftung mit Zyanid und Thiozyanid als Metaboliten von Natriumnitroprussid kommen. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom kann Natriumnitroprussid zu einem »Coronary-steal«-Phänomen führen. Alle Substanzen haben in ähnlicher Weise den Nachteil, dass es auch bei i.v.-Gabe sehr schnell zu einer Toleranzentwicklung kommt. Dennoch gilt, dass die titrierende Gabe von Nitraten in Kombination mit einer niedrigen Dosierung von Diuretika der alleinigen Gabe von hochdosierten Diuretika überlegen ist. Insbesondere wurde dies für das akute Lungenödem gezeigt. Deshalb sollten Nitrate auch immer am Anfang der Therapie der akuten Herzinsuffizienz stehen (■ Tab. 4.1).

Einen neuen Vasodilator stellt Nesiritide dar. Nesiritide ist ein rekombinantes BNP, das identisch mit dem natürlich vorkommenden Hormon ist. Nesiritide und BNP haben venöse, arterielle und koronararterielle dilatierende Eigenschaften, wirken diuretisch sowie natriuretisch und hemmen das RAS und den Sympathikotonus. Nesiritide wirkt somit bei der Therapie der Herzinsuffizienz als Vor- und Nachlastsenker und steigert die kardiale Auswurfleistung ohne direkte inotrope Effekte. Mehrere

Studien zeigen, dass Nesiritide die Hämodynamik effektiver als i.v. gegebenes Nitroglyzerin verbessert. Ein günstiger Einfluss auf das Überleben konnte bislang jedoch nicht nachgewiesen werden. Im Gegenteil legt eine Metaanalyse der bisherigen Daten nahe, dass es unter Nesiritidegabe häufiger zu einem Nierenversagen kommt und die Letalität zunimmt. Ergebnisse einer prospektiven Letalitätsstudie zum Einsatz von Nesiritide bei akuter Herzinsuffizienz stehen bislang aus.

Langfristig wirkende Vasodilatoren wie die ACE-Hemmer und AT₁-Rezeptorantagonisten spielen bei der Therapie der akuten Herzinsuffizienz zumindest im Initialstadium der Behandlung keine Rolle. Eine Ausnahme stellt hier allenfalls die akute kardiale Dekompensation nach einem Myokardinfarkt dar. Kalziumantagonisten sind kontraindiziert.

Diuretika

- Die sofortige Gabe von Schleifendiuretika ist v. a. bei Patienten mit schwerer symptomatischer kardialer Dekompensation und vorherrschender Flüssigkeitseinlagerung indiziert.

Diuretika bewirken eine gesteigerte Natriuresis sowie Diurese und vermindern hierüber das Volumen von Plasma und interstitieller Flüssigkeit. Es kommt zu einer Abnahme der rechtsventrikulären und der linksventrikulären Füllungsdrücke und hierüber zu einer Abnahme der peripheren Wassereinlagerungen und des Lungenödems. Die besten Induktoren einer schnellen Diurese sind Schleifendiuretika. Die i.v.-Gabe führt innerhalb von 5–30 min zu einer Abnahme der kardialen Füllungsdrücke und des pulmonalen Widerstands.

Hohe Dosen können jedoch reflektorisch zu einer Vasokonstriktion führen. Anders als bei der chronischen Anwendung führt die akute Gabe von Diuretika nicht zu einer vermehrten, sondern eher zu einer verminderten neurohumoralen Aktivierung. Dosierungen und Verabreichungsformen für einzelne Diuretika werden in der ■ Tab. 4.2 genannt.

Insbesondere bei Patienten mit lange bestehender Herzinsuffizienz und längerer chronischer Diuretikatherapie kann eine Diuretikaresistenz ein großes Problem darstellen. Hilfreiche Maßnahmen sind hier die kombinierte Gabe von Schleifendiuretika mit einem Tubulusdiuretikum, die zusätzliche Gabe eines inotrop wirkenden Katecholamins oder auch die rasche Hämodialyse oder Ultrafiltration. In der Tat stellt die chronische venöse Hämofiltration die Therapie der Wahl dar. Durch einen frühen Einsatz kann eine schwere kardiale Dekompensation nicht nur vermieden, sondern können auch Nebenwirkungen höherer Diuretikadosierungen wie Hypokaliämie, Nierenversagen oder Ototoxizität vermieden werden. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Hämofiltration die Letalitätsrate insbesondere bei Patienten mit bereits erhöhtem Kreatininspiegel im Vergleich zur konservativen Diuretikatherapie senkt.

■ Tab. 4.1. Vasodilanzien und ihre Dosierung bei akuter Herzinsuffizienz

Substanz	Dosierung	Nebenwirkung
Glyceroltrinitrat Glycerol-5-mononitrat	Beginn mit 20 µg/min, Steigerung bis 200 µg/min	
Isosorbiddinitrat	Beginn mit 1 mg/h, Steigerung bis 10 mg/h	
Nitroprussidnatrium	0,3–5 µg/kgKG/min	Isozyanatvergiftung Cave: Zur Vermeidung von Hypotonien langsame Gabe! Invasive Blutdrucküberwachung!

■ **Tab. 4.2.** Diuretika und Nierenersatztherapie bei akuter Herzinsuffizienz

	Wirkstoff	Dosis
Primär zu gebende Schleifendiuretika	Furosemid	20–120 mg i.v. bei mäßiger Flüssigkeitseinlagerung 5–40 mg/h i.v. bei schwerer Flüssigkeitseinlagerung
	Bumetanid	0,5–1,0 mg bei mäßiger Flüssigkeitseinlagerung
	Torasemid	10–20 mg p.o. bei mäßiger Flüssigkeitseinlagerung
Zusätzlich bei Schleifendiuretikaresistenz	Hydrochlorothiazid	25–50 mg 2-mal täglich
Zusätzlich bei Diuretikaresistenz und Alkalose ggf. Carboanhydrasehemmer	Acetazolamid	0,5 mg
Bei Diuretikaresistenz unter sequenzieller Tubulusblockade und niedrigem Blutdruck	Dobutamin als Inotropikum Hämodialyse/Chronische venovenöse Hämofiltration	Dosierung nach Blutdruck

Vasopressinantagonisten

Die Therapie mit Vasopressinantagonisten stellt einen neuen Ansatz bei der dekompensierten Herzinsuffizienz dar. Das antidiuretische Hormon Arginin-Vasopressin verursacht via Stimulation von V_{1a} -Rezeptoren Vasokonstriktion und bewirkt über Stimulation von V_2 -Rezeptoren eine Wasserretention sowie Hyponatriämie. Klinisch einsetzbare V_2 -Antagonisten stehen in Form der beiden Substanzen Lixivaptan und Tolvaptan zur Verfügung. In der placebokontrollierten SALT-Studie wurde an 450 Patienten mit normovolämischer oder hypervolämischer Hyponatriämie nachgewiesen, dass Tolvaptan die Serumnatriumkonzentration über 30 Tage effektiv erhöht. Der primäre Effekt dieser Substanz ist somit Wasserausscheidung ohne Ausscheidung von Elektrolyten; dies macht Tolvaptan zu einer neuen Klasse von Diuretika. In 2 placebokontrollierten Studien an Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und einer EF <40% wurde durch die Gabe von Tolvaptan eine größere Gewichtsreduktion in der Tolvaptangruppe erreicht als mit der Standardtherapie inklusive der Gabe von Diuretika, ohne dass es zu nennenswert mehr Nebenwirkungen wie Verschlechterung der Herz-Kreislauf-Parameter, Hypokaliämie oder Verschlechterung der Nierenfunktion kam. Leider konnte in der daraufhin an über 4000 Patienten durchgeführten EVEREST-Studie in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 9 Monaten kein Überlebensvorteil durch Tolvaptangabe bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz festgestellt werden.

Positiv-inotrope Substanzen

Positiv-inotrope Substanzen sollten bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz nur bei peripherer Hypoperfusion mit

Hypotonie oder Nierenversagen eingesetzt werden. Ihre Schädlichkeit beruht auf einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs und ihrer proarrhythmischen Wirkung. Zudem bewirken Katecholamine dosisabhängig eine periphere Vasokonstriktion. Diese Nachlasterhöhung kann die Herzleistung verschlechtern.

Katecholamine und Inotropika

Das klassische bei der Therapie der akuten Herzinsuffizienz eingesetzte Katecholamin ist Dobutamin. Dobutamin wirkt sich durch einen positiv-inotropen und einen weniger stark ausgeprägten positiv-chronotropen Effekt über Bindung an den β_1 - bzw. den β_2 -Rezeptor aus. Indirekt kann Dobutamin in niedrigeren Dosierungen über eine reflektorische Abnahme des Sympathikotonus auch eine periphere Vasodilatation bewirken. In hohen Dosierungen wirkt Dobutamin vasokonstriktorisch. Die verschiedenen Inotropika werden nachfolgend beschrieben. Ihre Dosierungen sind in ■ Tab. 4.3 aufgeführt.

Dopamin wirkt über Bindung an periphere Dopaminrezeptoren in niedriger Dosierung zunächst vasodilatatorisch. Die Vasodilatation erfolgt primär in den renalen, splanchnischen, koronaren und zerebralen Gefäßbetten. Erst in höherer Dosierung stimuliert Dopamin auch β -adrenerge Rezeptoren und vermittelt hierüber eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität und der Herzleistung. In noch höheren Dosierungen bewirkt Dopamin schließlich über eine α -adrenerge Stimulation eine Vasokonstriktion. Diese dosisabhängige unterschiedliche Wirkung von Dopamin macht es in der praktischen Anwendung bei akuter Herzinsuffizienz schwer steuerbar.

■ **Tab. 4.3.** Inotropika und Vasokonstriktiva und Dosierung bei Herzinsuffizienz

	Bolus	Infusionsgeschwindigkeit
Dobutamin	Nein	2–20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ ($\beta+$)
Dopamin	Nein	<3 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$: fragliche renale Effekte (Dopaminrezeptor+) 3–5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$: positiv-inotrope Effekte ($\beta+$) >5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$: ($\beta+$), Vasokonstriktion ($\alpha+$)
Milrinon	25–75 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ über 10–20 min	0,375–0,75 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
Enoximon	0,25–0,75 mg/kgKG	1,25–7,5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
Levosimendan	12–24 $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ über 10 min	0,1 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$, ggf. Erniedrigung auf 0,05 oder Erhöhung auf 0,2 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
Noradrenalin	Nein	0,2–1,0 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$
Adrenalin	Bolus: 1 mg i.v. bei Reanimation, Wiederholung nach 3–5 min	0,05–0,5 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$

! Cave

Insbesondere die Zunahmen des peripheren und auch des pulmonalen Widerstands können bei akuter kardialer Dekompensation deletäre Auswirkungen haben.

Phosphodiesterasehemmer

Die in der klinischen Praxis eingesetzten PDE-Hemmer Milrinon und Enoximon üben β -Rezeptor-unabhängig durch eine Hemmung des Abbaus von cAMP einen positiv-inotropen, chronotropen und lusitropen Effekt aus und bewirken eine periphere Vasodilatation mit entsprechendem Anstieg des ventrikulären Schlagvolumens, des HZV und einer Abnahme von pulmonal-arteriellem Druck und pulmonalem Widerstand. Phosphodiesterasehemmer vereinigen somit Eigenschaften von Vasodilatoren und positiv-inotropen Substanzen. Ihr Einsatz ist indiziert, wenn Zeichen der peripheren Hypoperfusion vorliegen, möglicherweise Wassereinlagerungen, die diuretikarefraktär sind, und wenn der systemische Blutdruck nicht erniedrigt ist. Die gefährlichste Nebenwirkung ist eine ausgeprägte Hypotonie aufgrund einer starken peripheren Vasodilatation. Eine Möglichkeit, diese zu vermeiden, ist die langsame Verabreichung statt Bolusgabe von Milrinon oder Enoximon am Beginn der Infusionstherapie.

- Eine Verbesserung der Prognose wurde durch Behandlung mit PDE-Hemmern trotz gelegentlicher günstiger hämodynamischer Effekte nicht erzielt.

Levosimendan

Kalziumsensitizer stellen eine neue Gruppe von Substanzen dar, die über eine Erhöhung der Kalziumsensitivität der kontraktilen Proteine die myokardiale Kontraktilität erhöhen, ohne die Kalziumkonzentration in den Herzmuskelzellen zu erhöhen. Durch eine Öffnung von Kaliumkanälen in Gefäßmuskelzellen wirken sie zusätzlich vasodilatierend. Möglicherweise besteht auch eine schwache PDE-hemmende Wirkung. Die am besten untersuchte Substanz ist Levosimendan. Levosimendan bewirkt bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz einen Anstieg des Schlagvolumens, des Herzindex und verringert den pulmonalarteriellen Druck sowie den pulmonalen Widerstand. Die wichtigste, da erste doppelblinde randomisierte Studie zur Evaluation von Levosimendan, die die Letalität als primären Endpunkt hatte, war die SURVIVE-Studie, in der die Wirksamkeit von Levosimendan mit der von Dobutamin verglichen wurde. Diese Studie an 1327 Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz und einer LVEF $\leq 30\%$ zeigte keinen Unterschied bezüglich der Letalitätsrate in den ersten 180 Tagen zwischen levosimendan- und dobutaminbehandelten Patienten. Diese Studie hat den früheren Enthusiasmus sehr relativiert. Wahrscheinlich bleiben somit Kalziumsensitizer lediglich hämodynamisch nützliche Medikamente in der Akutsituation, wenn andere Möglichkeiten, das HZV zu steigern, nicht mehr greifen.

Vasokonstriktoren

Vasokonstriktorisch wirkende Medikamente sollten bei der akuten Herzinsuffizienz nur eingesetzt werden, wenn durch andere genannte Substanzen kein adäquater arterieller Blutdruck und keine adäquate Organperfusion erreicht werden können. Durch ihre die kardiale Nachlast erhöhende Wirkung führen sie zu einer zusätzlichen Belastung des Herzens. Deshalb sollte ihr Einsatz auch nur unter Vorsicht und so kurz wie möglich erfolgen. Kontrollierte Studien hinsichtlich der Prognose gibt es nicht.

Adrenalin

Adrenalin bindet hoch affin an β_1 -, β_2 - und α -Rezeptoren und bewirkt so neben einem positiv-inotropen Effekt v. a. eine Vasokonstriktion. Eine Indikation zum Einsatz von Adrenalin besteht bei dobutaminrefraktärer Hypotension. Eine invasive Blutdrucküberwachung ist sinnvoll.

Noradrenalin

Noradrenalin bindet hoch affin an α -Rezeptoren und wird eingesetzt, um den peripheren Gefäßwiderstand zu erhöhen. Es findet klassisch in der Therapie der Sepsis seinen Einsatz. Bei der akuten Herzinsuffizienz kann es mit Dobutamin kombiniert werden, wenn der alleinige Einsatz von Dobutamin nicht ausreicht, um einen adäquaten Blutdruck aufrechtzuerhalten.

Innovative Medikamente

In klinischer Erprobung befindet sich derzeit Cinaciguat, ein Aktivator der löslichen Guanylatzyklase. In bisherigen präklinischen und klinischen Studien hat Cinaciguat Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt. Im Juni 2007 wurden die Ergebnisse einer Phase-II-Studie veröffentlicht, die an Patienten mit akuter Herzinsuffizienz durchgeführt wurden. Die Studie zeigte, dass die Therapie mit dem Guanylatzyklaseaktivator zu einer Vor- sowie Nachlastsenkung führt und effektiv den pulmonalen Widerstand senkt. Eine Phase-IIb-Studie wurde im Dezember 2007 begonnen.

4.7.2 Atmungsunterstützende Therapie

- Eine der wesentlichsten Maßnahmen, um beim Patienten mit akuter Herzinsuffizienz die Oxygenation zu verbessern, ist die Gabe von Sauerstoff über eine Nasensonde oder eine Maske.

Angestrebtes Ziel ist eine Sauerstoffsättigung im Normbereich, d. h. zwischen 95–97%. Primär wird der Sauerstoff über eine Nasensonde gegeben. Eine mechanische Beatmung ist nur bei unzureichendem Erfolg indiziert. In diesem Zusammenhang soll darauf hingewiesen werden, dass eine zu hohe Sauerstoffkonzentration in der Atemluft durchaus auch negative Effekte haben kann. Hierzu gehören verminderte Koronarperfusion, verminderter kardialer Auswurf, Blutdruckerhöhung und kardiale Arrhythmien, Erhöhung des peripheren Widerstands und im Trend eine Erhöhung der Letalitätsrate.

Nichtinvasive Ventilation

Für die nichtinvasive Ventilation stehen 2 Techniken zur Verfügung: CPAP und die nichtinvasive positive Druckbeatmung (NIPPV). Eine kontinuierliche Druckerhöhung in den Atemwegen (PEEP) durch eine CPAP-Maske führt zu einer Verbesserung der pulmonalen Compliance, zu verminderten transdiaphragmalen Druckbewegungen und zu verminderter diaphragmaler Atemarbeit. Hieraus resultieren eine erleichterte Atemarbeit und ein geringerer Energieverbrauch. »Nasal intermittent positive pressure ventilation« ist eine technische Weiterentwicklung, für deren Anwendung es jedoch einer Beatmungsmaschine bedarf. Letztlich wird bei der NIPPV inspiratorische Atemunterstützung mit PEEP kombiniert. Beide Techniken, CPAP und NIPPV, führen zu einer Abnahme der Intubationsnotwendigkeit. Für die frühe Anwendung der CPAP-Beatmung bei Patienten mit akutem Lungenödem wurde darüber hinaus in kleineren Einzel-

studien auch eine Abnahme der Krankenhaussterblichkeitsrate berichtet.

Invasive Ventilation

Intubation und mechanische Beatmung sollten nur dann erfolgen, wenn durch Sauerstoffgabe oder nichtinvasive Atmungsunterstützung eine ausreichende Oxygenierung erreicht werden kann. Grund ist meist eine Erschöpfung der Atmungsmuskulatur, die an einer Zunahme der Atemfrequenz und einer Hyperkapnie erkennbar wird.

Sowohl für die Einleitung einer nichtinvasiven als auch einer invasiven Beatmung gelten konkret folgende Kriterien:

- pO_2 trotz O_2 -Maskenbeatmung <55 mmHg,
- $pCO_2 >50$ – 55 mmHg,
- Atemfrequenz >30 /min und
- Atemzugvolumen <7 ml/kgKG.

4.7.3 Mechanische Kreislaufunterstützung

Eine mechanische Kreislaufunterstützung ist indiziert, wenn der Patient auf die konservativen Therapiemaßnahmen nicht ausreichend anspricht, potenziell eine Stabilisierung möglich ist oder die Zeit bis zu einer Notfalltransplantation überbrückt werden soll.

Intraaortale Ballongegenpulsation

Eine IABP-Behandlung ist heute Standard bei der Behandlung des kardiogenen Schocks, wenn der Patient nicht ausreichend schnell auf Flüssigkeitsgabe, Vasodilatation oder inotrope Substanzen anspricht, wenn die kardiale Dekompensation durch eine schwere Mitralinsuffizienz oder eine Septumruptur hervorgerufen wird oder wenn eine ausgeprägte myokardiale Minderperfusion vorliegt. Durch die synchronisierte Inflation eines 30- bis 50-ml-Ballons in der Aorta descendens während der Diastole werden eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks und damit eine Verbesserung der Koronarperfusion erreicht. Kontraindikation stellt eine Aortendissektion oder eine höhergradige Aorteninsuffizienz dar.

»Ventricular assist devices«

Ventricular assist devices sind mechanische Pumpen, die teilweise oder ganz die mechanische Tätigkeit eines oder beider Ventrikel ersetzen. Sie liegen als intrakorporal implantierbare oder extrakorporale Pumpen vor. Einige Geräte ermöglichen die extrakorporale Oxygenierung. Neben Pumpen, die eine operative Implantation erfordern, gibt es mittlerweile auch trans-femoral zu applizierende Unterstützungssysteme, die zumindest eine kurzfristige Kreislaufstabilisierung ermöglichen. Bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz kann die Prognose durch die Überbrückung mit einem Assist device verbessert werden. Komplikations- und Infektionsraten sind jedoch hoch.

Herztransplantation

Die notfallmäßige Herztransplantation stellt sich als extrem seltene therapeutische Maßnahme dar. Über die Indikation wird im ► Kap. 28 berichtet.

4.8 Zusammenfassung

Eine akute Herzinsuffizienz tritt als Folge einer dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz oder als Neumanifestation auf. Sie erfordert eine sofortige Evaluation und Behandlung. Zur Diagnose gehören Anamneseerhebung, EKG und Laboruntersuchungen, einschließlich BNP/proBNP-Bestimmung. Eine Echokardiographie sollte so schnell wie möglich erfolgen.

Die Behandlung besteht aus:

- Verbesserung der Oxygenierung durch Verwendung einer Gesichtsmaske oder mithilfe der CPAP- oder der NIPPV-Unterstützung,
- Gabe von Vasodilatoren,
- Diuretikatherapie, initial mit Furosemid, ggf. auch Nierenersatzverfahren,
- Opiatgabe zur symptomatischen Verbesserung, Reduktion des pulmonalen Widerstands und Anxiolyse,
- i.v.-Flüssigkeitsgabe bei vorlastabhängigem Pumpversagen oder Zeichen eines unzureichenden Füllungsdruckes,
- schnelle Behandlung metabolischer oder organspezifischer Komplikationen,
- sofortige Behandlung eines akuten Koronarsyndroms oder anderer zugrunde liegender kardialer Erkrankungen sowie
- rascher Einleitung der Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz nach Stabilisierung des Patienten.

Abhängig von der Hämodynamik sind zusätzlich Katecholamine oder alternative positiv-inotrope Substanzen wie Kalziumsensitizer einzusetzen. Bei unzureichender Kreislaufstabilität stellt die IABP- oder Assist-device-Implantation eine sinnvolle Therapieeskalation dar.

Literatur

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. (2008) The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–442. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-HF-FT.pdf>
- Heart Failure Society of America (2006) Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 12: e86–e103. http://www.heartfailureguideline.org/document/2006_heart_failure_guideline_sec_121.pdf. Cited 03 March 2008
- Mehta R, Feldman D (2005) Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. *Minerva Cardioangiol* 53: 537–547
- Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al. (2005) ESC Committee for Practice Guideline (CPG) (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26: 384–416. http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/ACUTE_HEART_FAILURE.htm?escid=44618. Cited 03 March 2008
- Sharma M, Teerlink JR (2004) Rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. *Curr Opin Cardiol* 19: 254–263
- Zannad F, Adamopoulos C, Mebazaa A, Gheorghiane M (2006) The challenge of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Rev* 11: 35–39

Chronische Herzinsuffizienz

U.C. Hoppe, E. Erdmann

- 5.1 Definition und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz – 123**
 - 5.1.1 Definition – 124
 - 5.1.2 Epidemiologie – 124
- 5.2 Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz – 125**
 - 5.2.1 Morphologische Grundlagen – 125
 - 5.2.2 Molekulare Mechanismen der Kontraktion – 126
 - 5.2.3 Regulation der Kontraktionskraft – 128
 - 5.2.4 Pathophysiologische Regulationsmechanismen – 129
 - 5.2.5 Determinanten und Beurteilung der Herzfunktion – 135
 - 5.2.6 Organdurchblutung und Herzauswurfleistung – 137
 - 5.2.7 Skelettmuskelstoffwechsel bei Herzinsuffizienz – 138
 - 5.2.8 Gefäßperipherie bei Herzinsuffizienz – 138
 - 5.2.9 Pathogenese des kardialen Ödems – 139
- 5.3 Klinik und Symptomatologie der chronischen Herzinsuffizienz – 140**
 - 5.3.1 Vorwärts- und Rückwärtsversagen – 140
 - 5.3.2 Systolische und diastolische Herzinsuffizienz – 141
 - 5.3.3 Low-output- und High-output-Herzinsuffizienz – 141
 - 5.3.4 Akute und chronische Herzinsuffizienz – 141
 - 5.3.5 Klassifikationskriterien (revidierte NYHA-Klassifikation) – 142
- 5.4 Diagnose und Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz – 142**
 - 5.4.1 Grundlagen der Diagnostik – 142
 - 5.4.2 Nachweis- und Ausschlussdiagnostik – 142
 - 5.4.3 Differenzialdiagnostik – 143
 - 5.4.4 Diagnostische Verfahren – 143
- 5.5 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz – 148**
 - 5.5.1 Therapieziele – 148
 - 5.5.2 Nicht-pharmakologische Behandlung – 149
- 5.6 Medikamentöse Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz – 150**
 - 5.6.1 ACE Hemmer – 150
 - 5.6.2 Betablocker – 153
 - 5.6.3 Diuretika – 155
 - 5.6.4 Aldosteronantagonisten – 158
 - 5.6.5 AT1-Rezeptorantagonisten – 159
 - 5.6.6 Herzglykoside – 161
 - 5.6.7 Kalziumantagonisten – 163
 - 5.6.8 Vasodilanzien (außer ACE-Hemmer, AT1-Antagonist, Kalziumantagonist) – 164
 - 5.6.9 Eisensubstitution – 166
 - 5.6.10 Antikoagulation – 166
 - 5.6.11 Antiarrhythmische Therapie – 167
 - 5.6.12 Andere Substanzen – 168
- 5.7 Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz – 168**
 - 5.7.1 Therapie der Grunderkrankung – 168
 - 5.7.2 Diuretika/Nitrate – 169
 - 5.7.3 ACE-Hemmer – 169
 - 5.7.4 AT1-Antagonisten – 169
 - 5.7.5 β -Rezeptorenblocker – 169
 - 5.7.6 Herzglykoside bei diastolischer Herzinsuffizienz – 169
 - 5.7.7 Kalziumantagonisten bei diastolischer Herzinsuffizienz – 169
 - 5.7.8 Erhaltung des Sinusrhythmus bei diastolischer Herzinsuffizienz – 170
- 5.8 Elektrostimulation – 170**
 - 5.8.1 Schrittmachertherapie – 170
 - 5.8.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) – 170
 - 5.8.3 Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD) – 172
 - 5.8.4 Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) – 172
- 5.9 Mechanische Kreislaufunterstützung – 172**
 - 5.9.1 Indikationen und Kontraindikationen – 172
 - 5.9.2 Verfahren – 173
 - 5.9.3 Prognose – 173
- 5.10 Operative Verfahren – 174**
 - 5.10.1 Andere interventionelle Verfahren – 174
 - 5.10.2 Akute Herzinsuffizienz – 174
- Literatur/Leitlinien – 178**

5.1 Definition und Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz



Unter Herzinsuffizienz versteht man üblicherweise ein kardial bedingtes, unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen vermindertes Herzminutenvolumen.

Die Herzinsuffizienz muss von der Kreislaufinsuffizienz abgegrenzt werden, deren Ursachen mehr im Bereich des peripheren



Gefäßsystems (Vasodilatation bei Sepsis, vagoasale Reaktion) oder des zirkulierenden Blutvolumens (Entblutungsschock, Leber- oder Nierenerkrankung mit Wasserretention), der Herzklappen und des Perikards liegen.

Die beiden wichtigsten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sind im Internet abrufbar unter:

1. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> und
2. <http://www.escardio.org/guidelines>.

Diese Leitlinien werden regelmäßig aktualisiert.

5.1.1 Definition

Definition

Pathophysiologisch stellt die Herzinsuffizienz ein Syndrom aus kardial bedingter Minderperfusion lebenswichtiger Organe mit sekundärer neuro-humoraler Aktivierung und Schädigung dieser Organe (z. B. Niere) dar.

Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsinderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen. Bei einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion besteht eine objektivierbare kardiale Dysfunktion, der Patient ist jedoch unter Therapie beschwerdefrei.

Herzmuskelmechanische Gesichtspunkte

Nach herzmuskelmechanischen Gesichtspunkten lässt sich folgende Einteilung zur Pathogenese des Myokardversagens treffen:

- Veränderung der Vorlast: Volumenbelastungen und -entlastungen (z. B. Hypervolämie, Aorteninsuffizienz, Mitralin-suffizienz; vermindertes venöses Angebot);
- Veränderung der Nachlast: Druckbelastungen und -entlastungen (z. B. arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie, arterioläre Vasodilatation);
- Veränderungen der Kontraktilität: ischämische Herzerkrankung, negativ-inotrop wirkende Pharmaka, Myokarditis, primäre Kardiomyopathien;
- Veränderung der Ventrikeldehnbarkeit: diastolische Dysfunktion, Myokardhypertrophie, restriktive Kardiomyopathie, Speicherkrankheiten, konstriktive Perikarditis
- Veränderungen der Herzfrequenz: bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen (unterhalb und oberhalb der sog. kritischen Herzfrequenz).

Zellphysiologische Gesichtspunkte

Bei der spezifischeren Einteilung nach zellphysiologischen Gesichtspunkten wird die Pathogenese des Kontraktionsversagens beschrieben. Mehrere Mechanismen können beteiligt sein (► Übersicht 5.1).

Makroskopisch lassen sich kardiale lokale Pumpfunktionsstörungen und die generalisierte Einschränkung der Pumpfunktion als Ursache einer Herzinsuffizienz differenzieren:

- umschriebene Kontraktionsstörung:
 - koronare Herzerkrankung mit umschriebenen Infarkten und/oder Aneurysmen,
 - Traumen,
 - Chagas-Erkrankung;
- globale Kontraktionsstörung:
 - dilatative Kardiomyopathie,
 - Myokarditis,
 - toxische Ursachen,
 - langjährige Druckbelastung.

5.1.2 Epidemiologie

Sterblichkeit

Die chronische Herzinsuffizienz hat stadienabhängig nach einem Krankheitsverlauf über Wochen und Monate eine hohe Sterblichkeit von 20–30% pro Jahr. Nach erstmaligem Krankenhausauf-

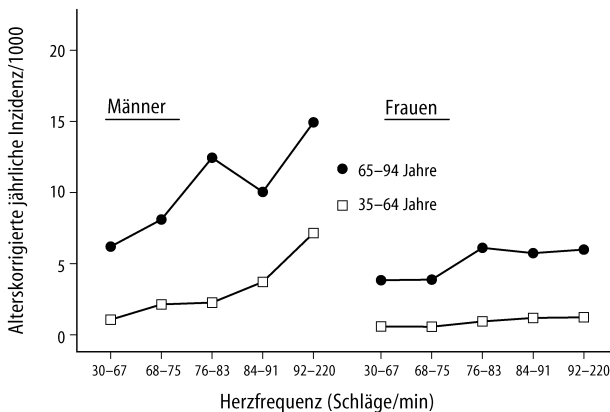
Übersicht 5.1. Pathogenese des Kontraktilitätsversagens: Einteilung nach zellphysiologischen Gesichtspunkten

- Beeinflussung zellmembranständiger Rezeptoren für Hormone oder Pharmaka (z. B. Schilddrüsenhormone, STH, β -Adrenozeptorantagonisten, Herzglykoside, Antiarrhythmika) und des cAMP-Systems
- Beeinflussung der passiven Permeabilität der Zellmembran für Ionen (z. B. Lidocain, Anticholinergika, Kalziumantagonisten, 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 Kalziumkonzentration, nach Blockierung der oxidativen Phosphorylierung, nach Freisetzen membranschädigender Enzyme aus Lysosomen, Membranschädigung durch Schlangengifte)
- Störungen der oxidativen Phosphorylierung (O_2 -Mangel, Dinitrophenol, Oligomycin, Kobalt, Blei, Thallium, Zyanid, Kohlenmonoxid, Halothan)
- Regulatorische und kontraktile Proteine: Veränderungen der Sarkomere (z. B. Vorlast); abnormes Myofibrillenwachstum (z. B. hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie)
- Verminderung der kalziumabhängigen ATPase-Aktivität (Azidose, Kobalt, Nickel, Chlorpromazin, Halothan)
- Schädigung der Lysosomen mit Freisetzung lysosomaler Enzyme (Blei, Schlangengifte, Viren)
- Änderungen der Proteinsynthese (Antimetaboliten, Viren, Alkohol, Diphtherietoxin, ionisierende Strahlen)
- Störungen des mitochondrialen ATP-/ADP-Transports (durch Autoantikörper, Toxine)

enthalt ist die Prognose der systolischen (verminderte Pumpkraft) und diastolischen (verminderte Ventrikelfüllung) Herzinsuffizienz vergleichbar schlecht.

Inzidenz

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Die Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz wird in der europäischen Gesamtbevölkerung auf 0,4-2% geschätzt. In wesentlichen Ländern treten pro Jahr 1-4/1000 Neuerkrankungen auf. Die Häufigkeit und Inzidenz sind dabei deutlich altersabhängig, mit einem mittleren Lebensalter herzinsuffizienter Patienten von etwa 74 Jahren. Im Alter zwischen 45–55 Jahren leiden weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen 65 und 75 Jahren bereits 2–5% und bei Über-80-jährigen fast 10%. Männer sind dabei häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5:1. Etwa 30-40% herzinsuffizienter Patienten haben eine erhaltene linksventrikuläre systolische Pumpfunktion, und man geht davon aus, dass ihre Symptomatik primär durch eine ventrikuläre Relaxations- und Compliancestörung und damit eine diastolische Herzinsuffizienz bedingt ist. Hiervon sind besonders ältere Frauen betroffen.



■ **Abb. 5.1.** Einfluss von Alter und Herzfrequenz auf die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Daten der Framingham-Studie, 30 Jahre)

Ätiologische Aspekte

Chronische Drucküberlastung

Die chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels ist ein entscheidender ätiologischer Faktor bei der Entwicklung sowohl einer systolischen als auch diastolischen Herzinsuffizienz. Die Höhe des Blutdrucks korrelierte unmittelbar mit der Inzidenz einer Herzinsuffizienz. Inwieweit die diastolische Dysfunktion im Weiteren in eine systolische Herzinsuffizienz übergeht oder ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt, ist zurzeit nicht geklärt.

Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit ist neben der chronischen Drucküberlastung die wichtigste Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, besonders nach durchgemachtem Myokardinfarkt. In einer epidemiologischen Studie aus Finnland zeigte sich, dass in 80% der Fälle mit Herzinsuffizienz entweder eine Hypertonie oder eine koronare Herzkrankheit vorliegt.

Herzfrequenz

Als myokardialer Risikofaktor bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist außerdem die Höhe der Herzfrequenz zu werten.

■ **Abb. 5.1** zeigt die Korrelation zwischen dem beobachteten Auftreten der Herzinsuffizienz und der Herzfrequenz bei Patienten, die jünger bzw. älter als 64 Jahre sind. Man sieht, dass die Inzidenz der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Herzfrequenz ansteigt.

5.2 Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz

5.2.1 Morphologische Grundlagen

Trotz vieler möglicher Entstehungsursachen findet sich bei der Herzinsuffizienz typischerweise eine Dilatation der Herzhöhlen und eine Hypertrophie der einzelnen Myokardfasern. Ausnahmen sind hier Speicherkrankheiten (Amyloidose, Glykogenspeicherkrankheiten), die verdickte Herzwände aufweisen können.

Beim dekompensierten Hochdruckherzen kommt es zunächst zu einer linksventrikulären Hypertrophie und später zu einer Dilatation. Durch die Erhöhung der diastolischen Füllungsdrücke und der hierdurch entstehenden postkapillären pulmo-

naln Hypertonie zieht dies häufig auch eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und später rechtsventrikuläre Dilatation nach sich.

Beim Cor pulmonale ist primär der rechte Ventrikel betroffen. Makroskopisch zeichnet sich ein chronisch insuffizientes Herz durch eine abgerundete Spitze und eine Vergrößerung seines Querdurchmessers aus. Es nähert sich so einer Kugelform an. Die Gewichtszunahme des insuffizienten Herzens beruht im Wesentlichen auf einer Zunahme der Muskelmasse, zu der allerdings auch eine vermehrte Einlagerung von Kollagen beiträgt.

Makroskopische Untersuchungen

Das Herzgewicht liegt beim normalgewichtigen erwachsenen Mann bei 300–350 g. Eine Myokardhypertrophie kann durch eine schwere körperliche Arbeit oder durch Hochleistungssport entstehen. Auch hier nehmen die Herzmuskelfasern wie beim physiologischen Wachstum an Länge und Breite zu. Dieser Vorgang kann bis zu einem kritischen Herzgewicht von 500 g stattfinden.

In seltenen Fällen kann dieses kritische Gewicht überschritten werden. Bei der pathologischen Myokardhypertrophie nehmen auch die Herzmuskelzellkerne an Größe zu. Häufig treten polyploide Kerne auf. Da das Kernvolumen hinter der Vergrößerung der Herzmuskelzellen zurückbleibt, wird die Kern-Plasma-Relation zugunsten des Plasmas verschoben. Die Anzahl der Myofibrillen und der Mitochondrien nimmt zu.

Limitierender Faktor für die Myokardhypertrophie ist u. a. die Blutversorgung. Beim Erwachsenen kommt auf 1 Kapillare etwa 1 Herzmuskelfaser. Beim Neugeborenen mit kleineren Herzmuskelfasern ist die Kapillardichte etwa so groß wie beim Erwachsenen. Bei einer pathologischen Hypertrophie kommt es begleitend in gewissem Rahmen zu einer Vermehrung der Kapillaren. Eine Einschränkung der relativen Myokarddurchblutung tritt durch den erhöhten Sauerstoff- und Substratbedarf des hypertrophierten Herzens bei einer relativ konstanten Perfusion durch epikardiale Koronargefäße auf.

Eine koronare Makroangiopathie, aber auch eine Hyalinose kleiner Gefäße (Diabetes, Hypertonie) kann zusätzlich eine Koronarminderperfusion bedingen und Symptome einer koronaren Ischämie entstehen lassen.

➤ Die chronische Herzinsuffizienz lässt typische pathomorphologische Veränderungen vermissen. Beim dilatierten Herzen kommt es allerdings nicht selten zu kleinen fleckförmigen Narben und Nekrosen, die insbesondere subendokardial auftreten.

Mikroskopische Untersuchungen

Quantitative Untersuchungen haben ergeben, dass chronisch dilatierte Herzen einen vermehrten Gehalt an kollagenen Fasern aufweisen. Bei der chronischen Dilatation lässt sich der Dehnungsgrad grob an den Querstreifenabständen der Herzmuskelfasern ermitteln.

Mikroskopische Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass die einzelne Herzmuskelfaser bei stark dilatierten, chronisch insuffizienten Herzen nicht überdehnt ist. Die Sarkomerlänge ist bei einem normalgewichtigen Herzen mit normaler Ventrikelgröße und im chronisch insuffizienten Herzen mit großen dilatierten Ventrikeln ähnlich (ca. 2,2 μm). Dies spricht dafür, dass es zu einer Gefügedilatation mit Veränderungen des Längenwachstums der Myofibrillen und einer Dilatation im Interstitium der kollagenen Matrix kommt.

Charakteristisch für die pathologisch anatomischen Befunde bei der Herzinsuffizienz ist die ausgeprägte Diskrepanz zwischen der makroskopisch beeindruckenden Myokarddilatation und den fehlenden typischen lichtmikroskopischen Veränderungen.

Elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen

Elektronenmikroskopische und immunhistochemische Untersuchungen zeigen, dass es zu einer deutlichen Zunahme von Kollagen-Typ I und III kommt. Die vermehrte Ablagerung von Kollagen geht mit erhöhten m-RNA-Konzentrationen dieser Proteine einher, was auf eine vermehrte Neubildung dieser Kollagensubtypen hindeutet.

Außerdem ist die Quervernetzung der Kollagene erhöht, was eine vermehrte Steifigkeit des Herzens erzeugt und zu der häufig beobachteten diastolischen Dysfunktion beiträgt. Änderungen der Zellmatrixproteine Desmin, Vimentin und Titin werden mit einer Veränderung der geometrischen Anordnung von Myofilamenten und Myokardfasern in Verbindung gebracht und sind ebenfalls Faktoren, die eine Einschränkung der Kontraktilität mit sich bringen können. Die Myokardhypertrophie und die interstitielle Fibrose spielen wahrscheinlich eine wichtige Rolle beim Pumpversagen des Herzens. Matrixmetalloproteinasen und deren endogene Inhibitoren (»TIMPS«) sind pathophysiologisch bedeutsam.

5.2.2 Molekulare Mechanismen der Kontraktion

Elektromechanische Kopplung

- Die gemeinsame Endstrecke aller Mechanismen, die an der Regulation der myokardialen Kontraktionskraft beteiligt sind, ist die Modulation der intrazellulären Kalziumkonzentration und der Empfindlichkeit der kontraktilen Proteine für Kalzium.

Unter der elektromechanischen Kopplung der Myokardzelle versteht man biophysikalische und biochemische Vorgänge, die zwischen der elektrischen Erregung der Zellmembran und der Kontraktion der einzelnen Herzmuskelzelle ablaufen. Ausgehend von einem Ruhepotenzial von ca. -90 mV depolarisiert die Herzmuskelzelle nach Aktivierung durch ein Aktionspotenzial, und es öffnen sich spannungsabhängige Kalziumkanäle. Ionenkanäle wie der Kalziumkanal sind spezifische Proteine, die die Membran durchspannen, Poren bilden und die im geöffneten Zustand bestimmten Ionen selektiv den Eintritt in das Zellinnere erlauben.

Kalziumeinstrom

Die Öffnung der Kanäle erfolgt durch einen Spannungssensor, der bei bestimmten Membranpotenzialen zu Konformationsänderungen des Proteins führt, das hierdurch für Ionen durchlässig wird. Diese Ionen strömen dann entlang eines elektrischen Gradienten aus dem Extrazellulärraum in die Zelle ein. Die einströmenden Kalziumionen führen zur weiteren Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Durch diese kalziuminduzierte Kalziumfreisetzung aus sog. ryanodinsensitiven Ca^{2+} -Freisetzungskanälen kommt es zum Anstieg der freien Kalziumkonzentration, die daraufhin die Kontraktion der Myokardzelle initiiert.

Natrium-Kalzium-Austauschersystem

Die intrazelluläre Kalziumverfügbarkeit der Myokardzelle ist allerdings nicht nur vom Kalziumeinstrom durch membranständigen


Kalziumkanäle vom L-Typ und möglicherweise auch T-Typ (wahrscheinlich nur am Erregungsleitungsgewebe) mit der damit verbundenen kalziuminduzierten Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum abhängig.

Weitere Einflussfaktoren sind das Natrium-Kalzium-Austauschersystem. Darüber hinaus wird Kalzium über die Kalzium-ATPase aktiv aus der Zelle heraustransportiert oder durch die kalziumabhängige ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums wieder in die intrazellulären Speicher aufgenommen.

Weiterhin sorgen eine ganze Anzahl von Proteinen wie z. B. Calmodulin und Troponin C für eine Pufferkapazität des Intrazellulärraums für Kalzium. Während der schnellen Depolarisation (Phase I) des Aktionspotenzials kommt es außerdem zu einem schnellen Einstrom von Natrium. Kalzium wird im Austausch gegen Natrium durch ein spezifisches Natrium-Kalzium-Austauschersystem aus der Zelle transportiert.

Intrazelluläre Natriumhomöostase

Die intrazelluläre Natriumhomöostase (normale Konzentration 8 mmol/l) wird wiederum durch die Natrium-Kalium-ATPase der Zellmembran hergestellt. Eine Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase, z. B. durch Herzglykoside, führt zu einer erhöhten intrazellulären Natriumkonzentration. Darüber hinaus ist der späte Natriumeinstrom bei Herzinsuffizienz gesteigert. Dieses akkumulierte Natrium steht dann dem Natrium-Kalzium-Austauscher vermehrt zur Verfügung.

Dadurch erhöht sich systolisch die intrazelluläre Kalziumkonzentration, die im sarkoplasmatischen Retikulum gespeichert werden kann und dann vermehrt für die nächste Kontraktion nach Aktivierung der kalziumgetriggerten Kalziumfreisetzung zur Verfügung steht. Ein Schema des Natrium-Kalzium-Austauschersystems zeigt  Abb. 5.2.

Langsamer Kalziumeinstrom

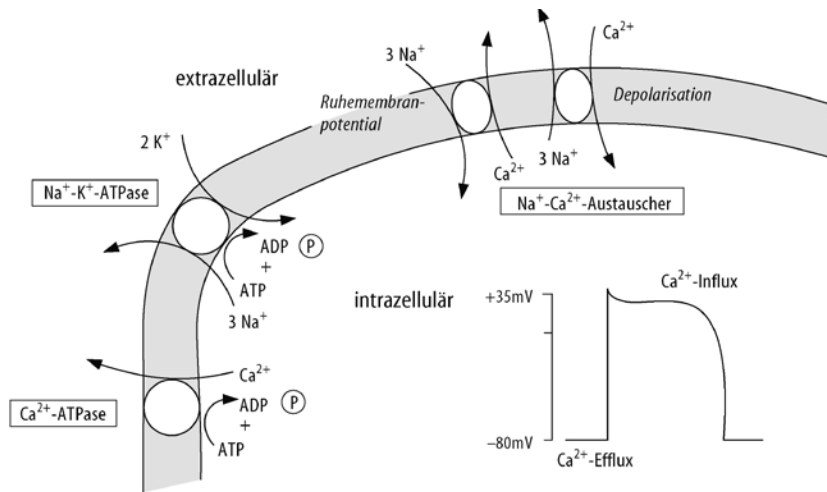
Die Regulation der Kontraktionskraft am normalen Herzen geschieht in erster Linie durch Veränderungen der Größe des sog. langsamen Kalziumeinstroms.

Durch eine Erhöhung desselben kommt es zu einer vermehrten Aktivierung der kalziuminduzierten Kalziumfreisetzung und außerdem zu einer vermehrten Beladung des sarkoplasmatischen Retikulums mit Kalzium. Die wichtigste Regulation dieses Kalziumstroms erfolgt durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems über β -Adrenozeptoren und einer vermehrten Bildung des Botenstoffes cAMP.

Im Gegensatz zur Kontraktion in der Systole benötigt die Relaxation einen aktiven Rücktransport von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum. Es handelt sich hierbei um einen energieverbrauchenden Prozess, der ATP-abhängig ist, da dieser Transport durch die Kalzium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums gegen einen starken Konzentrationsgradienten erfolgen muss. Dieser Transportmechanismus muss so schnell sein, dass Kalzium vom Troponin C abdiffundieren kann und somit die Relaxation des Muskels ermöglicht wird. Dabei wird für die Rückaufnahme von 2 Kalziumionen in das sarkoplasmatische Retikulum 1 ATP-Molekül benötigt.

Beschleunigte Kalziumrückaufnahme

Die Feinregulation der beschleunigten Kalziumrückaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum wird über das Protein Phospholamban vermittelt. Unter basalen Bedingungen hemmt Phospholamban die Wiederaufnahme von Kalzium durch die Kalzium-



■ **Abb. 5.2.** Schema der intrazellulären Natrium-Kalzium-Homöostase. Durch Natrium-Kalzium-Austauscher werden transmembranär 3 Natriumionen gegen 1 Kalziumion ausgetauscht. Während des Ruhemembranpotentials wird Kalzium aus der Zelle und Natrium in die Zelle transportiert. Während der Depolarisation, und zwar am Beginn des Aktionspotentials, findet der umgekehrte Prozess statt: Kalziumionen werden in

die Zelle, Natriumionen aus der Zelle transportiert. Die intrazelluläre Natrium-Kalzium-Homöostase wird durch die Natrium-Kalzium-ATPase der Zellmembran hergestellt, durch die ATP-abhängig 3 Natrium- gegen 2 Kalziumionen ausgetauscht werden. Die Bedeutung einer membranären Kalzium-ATPase gilt als weitgehend ungeklärt

ATPase in das sarkoplasmatische Retikulum. Nach Phosphorylierung durch verschiedene Proteinkinasen (insbesondere die cAMP-abhängige Proteinkinase) vermindert sich diese inhibierende Wirkung von Phospholamban, die das Protein nur in seiner dephosphorylierten Form ausüben kann. Dementsprechend zeigt sich nach der Phosphorylierung von Phospholamban eine Stimulation der Kalziumtransportrate in das sarkoplasmatische Retikulum.

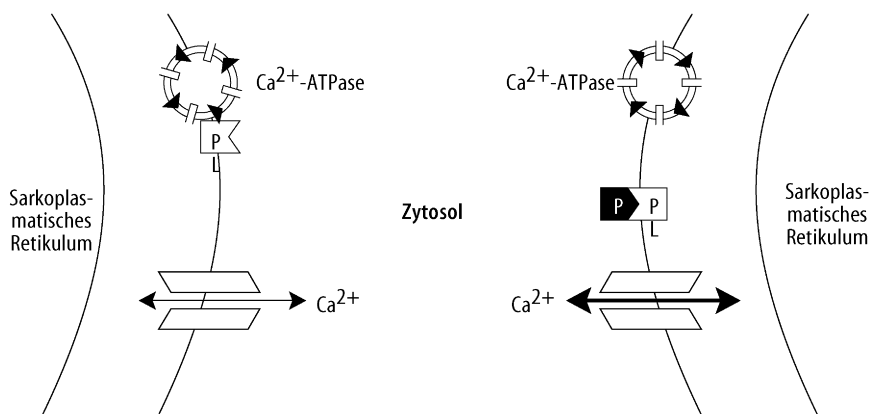
Kalziumhomöostase

Dieser Mechanismus ist für den positiv-lusitropen Effekt nach einer β -adrenergen Stimulation mit einer Erhöhung des zellulären cAMP-Gehaltes verantwortlich. Die Phosphorylierung von Phospholamban führt nicht nur zu einer erhöhten Pumprate der

Kalzium-ATPase (gleichbedeutend mit einer schnelleren Wiederaufnahme von Kalzium), sondern auch zu einer erhöhten Kalziumsensitivität der Kalzium-ATPase.

Dieser letztgenannte Befund erklärt, warum in der Diastole nicht nur die zytoplasmatische Kalziumkonzentration schneller fällt, sondern auch, warum die diastolischen Kalziumkonzentrationen absolut gesenkt werden können. Ein Schema des sarkoplasmatischen Kalziumionentransports zeigt ■ **Abb. 5.3.**

- Veränderungen aller einzelnen Schritte der elektromechanischen Kopplung können als pathophysiologisch relevante Faktoren für eine veränderte intrazelluläre Kalziumhomöostase verantwortlich sein.



■ **Abb. 5.3.** Schema des sarkoplasmatischen Kalziumtransportes der Myokardzelle. Während der Diastole wird Kalzium durch die sarkoplasmatische Kalzium-ATPase aus dem Zytosol in das sarkoplasmatische Retikulum gepumpt. Dieser Prozess ist energieabhängig. Das sarkoplasmatische Protein Phospholamban (Molekulargewicht 22.000–28.000) hemmt in seiner nicht phosphorylierten Form die sarkoplasmatische Kalzium-ATPase

und führt so zu einer verminderten Pumprate dieses Enzyms. Wird Phospholamban durch die cAMP-abhängige Proteinkinase phosphoryliert, so wird die Hemmung aufgehoben, was in einer erhöhten Kalziumtransportrate resultiert (*rechts*). PL Phospholamban; P PL phosphoryliertes Phospholamban

Aktivierung der kontraktilen Proteine

Struktur des kontraktilen Apparats

Die Myofibrillen als kontraktile Strukturen der Herzmuskelzelle bestehen aus sich überlappenden dicken Myosin- und dünnen Aktinfilamenten, die zu hintereinander geschalteten Sarkomeren angeordnet sind.

Myosin. Das Myosinmolekül ist ein Hexamer mit einem Molekulargewicht von 500.000. Es besteht aus 2 schweren Ketten (HC) von je 200.000 und 2 Paaren leichter Ketten (LC) von 28.000 (LC 1) bzw. 18.000 (LC 2). Es existieren im menschlichen Myokard 2 Isoformen der schweren Myosinketten: die α -Form mit hoher und die β -Form mit niedriger ATPase-Aktivität.

Aktin. Das Aktinmolekül ist ein globuläres Protein (G-Aktin) mit einem Molekulargewicht von 42.000, das in Form einer Doppelhelix mit 18–24 Monomeren pro halber Windung zu dünnen Filamenten (F-Aktin) polymerisiert ist. Im Herzen liegt das Aktin in einer skelettalen und einer kardialen Isoform vor.

Troponin und Tropomyosin. Troponin und Tropomyosin sind auf den Aktinfilamenten lokalisiert. Das globuläre Protein Troponin besteht aus 3 Untereinheiten:

- dem Kalzium bindenden Troponin C (TnC),
- dem regulatorischen Troponin I (TnI) und
- dem mit Tropomyosin interagierenden Troponin T (TnT).

Funktion des regulierenden Apparats

Die regulierende Funktion des Troponin I besteht darin, dass es zusammen mit Tropomyosin die Myosin-ATPase bei niedrigen Kalziumkonzentrationen am TnC hemmt. Außerdem ist TnI cAMP-abhängig phosphorylierbar. Diese Phosphorylierung bewirkt eine Verminderung der Kalziumaffinität des Troponin C. Troponin C hat die Aufgabe der Kalziumbindung. Strömt systolisch Kalzium in die Myokardzelle ein, binden Kalziumionen an das TnC, das daraufhin seine Konformation ändert und über die Wechselwirkung mit TnI und TnT bewirkt, dass das Tropomyosin tiefer in die Rinne der Aktindoppelhelix gleitet.

Das diastolische Absinken der Kalziumkonzentration führt zu einer Dissoziation des an TnC gebundenen Kalziums und damit zu einer Rückführung des Troponinkomplexes in die alte Konformation mit einer erneuten Behinderung der Aktin-Myosin-Interaktion und damit zur Erschlaffung.

5.2.3 Regulation der Kontraktionskraft

- Das Herz hat die Fähigkeit, seine Kontraktionskraft über verschiedene Mechanismen dem peripheren Bedarf anzupassen. Im Wesentlichen kommen 3 Mechanismen in Frage. Dabei handelt es sich um die positive Kraft-Längen-Beziehung (Frank-Starling-Mechanismus), die positive Kraft-Frequenz-Beziehung (Bowditch-Effekt) und die neurohumorale Aktivierung durch das sympathische Nervensystem.

Kraft-Längen-Beziehung (Frank-Starling-Mechanismus)

Nach der von Frank und Starling beschriebenen positiven Kraft-Längen-Beziehung führt eine Dehnung der Herzmuskelfaser zu einer Zunahme der entwickelten Kontraktionskraft.

Kraft-Frequenz-Beziehung (Bowditch-Effekt)

Die positive Kraft-Frequenz-Beziehung wird für die Anpassung der Kontraktionskraft während eines Anstiegs der Herzfrequenz, z. B. bei körperlicher Belastung, mitverantwortlich gemacht. Bei Warmblüterherzen kommt es bei einer Zunahme der Stimulationsfrequenz zu einem deutlichen Anstieg der Kontraktionskraft. Dieses wahrscheinlich auf einer Änderung der intrazellulären Kalziumhomöostase beruhende Prinzip ist auch als Bowditch-Effekt bekannt.

Sympathoadrenerge Aktivierung

Die Anpassung des Herzzeitvolumens und der Kontraktionskraft an einen gesteigerten peripheren Bedarf, z. B. bei körperlicher Belastung oder in Stresssituationen, wird durch eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems vermittelt.

β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren

Auf zellulärer Ebene erfolgt die Steigerung der Kontraktionskraft durch eine Aktivierung von adenylatzyklasegekoppelten β_1 - und β_2 -Adrenozeptoren. β_1 - sowie auch β_2 -Adrenozeptoren koppeln über ein stimulatorisches Guaninnukleotid bindendes Protein (G_s) an die Adenylatzyklase, die dann vermehrt cAMP aus ATP bildet.

cAMP erhöht als intrazellulärer Botenstoff (»second messenger«) über eine Aktivierung von cAMP-abhängigen Proteinkinasen die Kalziumkonzentration der Myokardzelle und somit die Kontraktionskraft. Die Adenylatzyklase wird außerdem durch inhibitorische A_1 -Adenosinrezeptoren und M_2 -Cholinozeptoren reguliert. Diese Rezeptoren koppeln über ein inhibitorisches Guaninnukleotid bindendes Protein (G_i) und vermitteln antiadrenerge Effekte auf die Adenylatzyklase.

β_3 -Adrenozeptoren

Weiterhin finden sich β_3 -Adrenozeptoren im menschlichen Herzen. Sie vermitteln antiadrenerge Effekte auf die Kontraktionskraft.

Phosphorylierung des Kalziumkanals und Transportmoleküls

Das nach Stimulation der membranständigen Adenylatzyklase durch Katecholamine vermehrt gebildete cAMP aktiviert eine zytosolische cAMP-abhängige Proteinkinase, die ihrerseits eine Phosphorylierung des Kalziumkanals in der Myokardzellmembran und die Phosphorylierung eines Kalziumtransportmoleküls (Phospholamban) in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums bewirkt.

Der phosphorylierte Kalziumkanal erhöht seine Öffnungswahrscheinlichkeit, was sich in einer Aktivierung des sog. langsamen Kalziumeinwärtsstroms niederschlägt. Das vermehrt einströmende Kalzium trägt in verstärkter Weise zu einer Aktivierung der kalziuminduzierten Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und daher zum positiv-inotropen Effekt bei.

Diastolisch kommt es über eine Stimulation der Kalziumsequestrierung in das sarkoplasmatische Retikulum durch eine cAMP-abhängige Phosphorylierung von Phospholamban zur Initiierung der Relaxation. Außerdem führt eine cAMP-abhängige Phosphorylierung von Troponin I zu einer Verminderung der Sensibilität der kontraktilen Proteine für Kalzium. Die letztgenannten Mechanismen ziehen eine beschleunigte Relaxation des Myokards, d. h. einen positiv-lusitropen Effekt nach sich.

Kardiale α_1 -Adrenozeptoren

Aus den sympathischen Nervenendigungen freigesetztes Noradrenalin stimuliert außerdem kardiale α_1 -Adrenozeptoren an der Myokardmembran. Auch α_1 -Adrenozeptoren vermitteln einen positiv-inotropen Effekt am menschlichen Myokard, der allerdings am menschlichen Herzen geringer ausgeprägt ist als der einer Stimulation kardialer β -Adrenozeptoren. Da eine vermehrte Bildung von Inositoltriphosphat der Entwicklung des positiv-inotropen Effekts vorausgeht, sind kardiale α -Adrenozeptoren an die Phospholipase C des Herzens gekoppelt und vermitteln über diesen Mechanismus den positiv-inotropen Effekt.

5.2.4 Pathophysiologische Regulationsmechanismen

Die Herzinsuffizienz entsteht dann, wenn das Herz nicht mehr in der Lage ist, die Versorgung der Peripherie mit Sauerstoff und Substraten sicherzustellen.

Zu den pathophysiologischen Mechanismen zählen

- die Myokardhypertrophie,
 - eine veränderte myokardiale Kalziumhomöostase,
 - Einflüsse auf die Energetik und
 - die myokardialen Baroreflexe.
- Außerdem kommt es zu einer neurohumoralen Aktivierung.

Es erfolgt die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie eine vermehrte Freisetzung von humanem natriuretischem Faktor, Vasopressin, Endothelin und offensichtlich auch von Zytokinen.

Diese Faktoren entfalten ausgeprägte Wirkungen in der Körperperipherie, haben allerdings auch Konsequenzen für das Herz selbst. Hierzu zählen insbesondere eine veränderte Besetzung β -adrenerger Rezeptoren mit Katecholaminresistenz und die Initiierung kardialer Umbauprozesse (Myokardfibrose und Myokardhypertrophie).

Darüber hinaus führen die neurohumoralen Veränderungen zu funktionellen Auswirkungen am Herzen selber und können über eine erhöhte Nachlast sowie Wasser- und Natriumretention die myokardiale Dysfunktion aggravieren. Diese Zusammenhänge zwischen der Körperperipherie und dem Myokard zeigen deutlich (Abb. 5.4), dass es sich bei der chronischen Herzinsuffizienz nicht allein um eine Erkrankung des Herzens sondern um eine schwere Systemerkrankung handelt. Bei längerem Bestehen haben somit diese »Kompensationsmechanismen« durchaus auch nachteilige Wirkungen auf die Herz-Kreislauf-Funktion.

Auf diese pathophysiologischen Zusammenhänge soll im Folgenden eingegangen werden.

Hypertrophie

Bei einer vermehrten Druck- oder Volumenbelastung des Herzens sowie bei einem Verlust an kontraktile Masse nach Myokardinfarkt mit einer in ihren Mechanismen nicht vollständig aufgeklärten Aktivierung von Wachstumsprozessen in nicht infarzierten Bereichen des Herzens kommt es zur Herzmuskelhypertrophie. Der Zuwachs an kontraktile Elementen führt zunächst zur Steigerung der Kontraktionskraft.

Nach dem Gesetz von Laplace ist die Wandspannung proportional zum Druck und zum Radius sowie umgekehrt proportio-

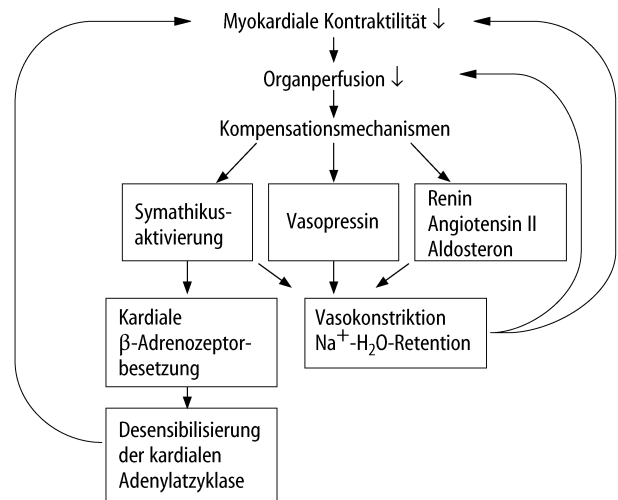


Abb. 5.4. Neurohumorale Aktivierung und deren Folgen bei der Herzinsuffizienz des Menschen

nal zur Wanddicke. Der Zusammenhang lässt sich folgendermaßen beschreiben:

$$\sigma = p \cdot r / 2 h$$

σ Wandspannung, p Druck, r Radius, h Wanddicke.

Wanddicke und Wandspannung

Aus dieser Beziehung wird verständlich, dass eine Wanddickenzunahme durch eine Myokardhypertrophie die Wandspannung senkt. Die Kontraktilität ist umgekehrt proportional zur vorliegenden systolischen Wandspannung. Dementsprechend führt die Wanddickenzunahme zunächst zu einer Aufrechterhaltung der systolischen Myokardfunktion und einer Herabsetzung der Wandspannung.

Chronische Druckbelastung bzw. Nachlasterhöhungen z. B. bei der arteriellen Hypertonie, der Aortenstenose und pathologischen Zuständen, die mit einer vermehrten Vasokonstriktion einhergehen (wie die Herzinsuffizienz), bei denen aber noch keine kompensatorische Myokardhypertrophie vorliegt, führen zu einer Erhöhung der Wandspannung. Gleiches tritt bei Volumenbelastung bzw. bei einer Dilatation des linken Ventrikels durch Insuffizienzventil oder Ventrikeldilatation bei Herzinsuffizienz auf. Die Wandspannung nimmt inadäquat zu, die Hypertrophie-reaktion reicht nicht aus, und es entsteht eine systolische Funktionsstörung.

Verschiedene Stimuli wie beispielsweise Noradrenalin oder Angiotensin können eine Myokardhypertrophie induzieren.

Interstitielle Veränderungen

Neben dieser myozytären Hypertrophie entstehen bei der pathologischen Hypertrophie auch Veränderungen im Interstitium. Bei chronischer Drucküberlastung, z. B. bei der essenziellen Hypertonie, kommt es zu einer Zunahme des Kollagenvolumens im linken Ventrikel. Die Einlagerung des sehr zugfesten und wenig dehnbaren Kollagens einer weiteren Ventrikeldilatation und somit nach dem Laplace-Gesetz einer weiteren Erhöhung der Wandspannung entgegen. Eine Kontraktilitätsminderung tritt dann ein, wenn der Kollagengehalt 20% V/V (normal 2–4% V/V) erreicht.

Einschränkung der Koronarreserve

Aufgrund des Missverhältnisses zwischen Kapillarquerschnitt und Myozytendichte kommt es zu einer Einschränkung der Koronarreserve des hypertrophierten Myokards, die bereits in Ruhe teilweise ausgeschöpft ist. Entstehen dann durch die Druckbelastung zusätzlich eine Mediaverdickung der intramyokardialen Koronararterien sowie eine perivaskuläre Fibrose, so kann dies zu Myokardischämien führen, die einen weiteren Myozytenuntergang zur Folge haben und somit ebenfalls zur Herzinsuffizienzprogression beitragen können.

Diastolische Dysfunktion

So wie die kompensatorische Myokardhypertrophie dem physiologischen Zweck dienen kann, die systolische Funktion sicherzustellen, so führt sie durch eine Störung der Relaxation und der Kammersteifigkeit zu einer diastolischen Dysfunktion. Die hypertrophiebedingte Verzögerung der aktiven Relaxation des Ventrikels führt zu einem verspäteten isovolumentrischen frühdiastolischen Druckabfall und somit zu einer Verzögerung des Beginns der passiven frühdiastolischen Ventrikelfüllung.

Neben dieser Relaxationsstörung kommt es zu einer diastolischen Funktionsstörung, die in einer verminderten Compliance, d. h. einer erhöhten Ventrikelsteifigkeit, besteht. Die resultierende Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke kann die Symptomatik der Herzinsuffizienz ebenfalls aggravieren und sich über eine weitere Aktivierung neurohumoraler Kompensations- bzw. Dekompensationsvorgänge nachteilig auswirken.

Kalziumhomöostase

Der Kontraktionszustand der Myokardzelle ist von dem systolischen und diastolischen Verlauf der zytosolischen Kalziumkonzentration abhängig. Weil diese durch eine ganze Anzahl von subzellulären Komponenten reguliert wird, kann auch jede dieser einzelnen Komponenten an der myokardialen Dysfunktion infolge einer gestörten Kalziumhomöostase der Zelle beteiligt sein.

Obwohl der Kalziumeinwärtsstrom an isolierten Kardiomyozyten von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz unverändert ist, kommt es zu einem verzögerten und geringeren systolischen Kalziumkonzentrationsanstieg. Der diastolische Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration ist deutlich vermindert. Es persistiert außerdem eine erhöhte intrazelluläre diastolische Kalziumruhekonzentration.

Die zugrunde liegenden molekularen Änderungen umfassen u. a. die reduzierte Kalziumelimination aus dem Zytosol durch eine verminderte Aktivität bzw. verringerte Expression der sarkoplasmatischen Kalzium-ATPase, ein Leck des Kalziumfreisetzungskanals (Ryanodinrezeptors), eine Verlängerung des Aktionspotentials mit vermehrtem Kalziumeinstrom über den Natrium-Kalzium-Austauscher.

Funktionelle Bedeutung

Sowohl die verzögerte Kalziumsequestrierung aus dem Zytosol in das sarkoplasmatische Retikulum als auch die Aktionspotentialverbreiterung können deutliche Veränderungen für die Kontraktilität und die Relaxation des Herzens bei Herzinsuffizienz mit sich bringen. Bei einer Steigerung der Kontraktionskraft durch eine Erhöhung der extrazellulären Konzentration von Kalzium oder durch positiv-inotrope Substanzen, die die intrazelluläre Kalziumkonzentration erhöhen (z. B. Herzglykoside), kommt es zu einer progredienten Verlängerung der Kontraktion und somit zur diastolischen Dysfunktion.

Die intrazelluläre Kalziumhomöostase ist wesentlich für die Kontraktionskraftsteigerung nach Steigerung der Frequenz verantwortlich (Bowditch-Effekt). Die positive Kraft-Frequenz-Beziehung ist abhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz beeinträchtigt. Der Bowditch-Effekt ist bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz nicht mehr nachweisbar.

Veränderung der Energetik

Neben einer Veränderung der myokardialen Durchblutung haben Veränderungen der Energieproduktion oder der Energieversorgung der Kardiomyozyten des insuffizienten Herzens selbst für die kontraktile Dysfunktion eine Bedeutung.

Substratverbrauch

Die Datenlage ist nicht ganz einheitlich. Die meisten Studien deuten jedoch daraufhin, dass die Energiegewinnung aus freien Fettsäuren bei leichter Herzinsuffizienz unverändert, bei schwerer Herzinsuffizienz jedoch deutlich reduziert ist. Der Glucosestoffwechsel ist zunächst verstärkt. Bei schwerer Herzinsuffizienz resultiert jedoch eine Insulinresistenz mit Abnahme der Glucoseverwertung.

Energereiche Phosphate

Bei der Herzinsuffizienz sind die Mitochondrien strukturell verändert und ihre ATP-Synthesekapazität ist reduziert. Während der gesamte Gehalt an ATP aber erst bei schwerster Herzinsuffizienz abfällt, finden sich bereits in frühen Stadien erhebliche Veränderungen des Transports energiereicher Phosphate von den Mitochondrien zu den Myofilamenten. Dieser Mechanismus trägt wahrscheinlich wesentlich zur kontraktile Dysfunktion und besonders der verminderten Kontraktionsreserve bei.

Neurohumorale Aktivierung

- Viele Symptome der Herzinsuffizienz entstehen durch Veränderungen in der Körperperipherie. Sie beruhen darauf, dass es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie zur Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen kommt, was strukturelle und funktionelle Veränderungen einzelner Organe nach sich zieht.

Barorezeptorenreflexe

Barorezeptoren sind Sensoren, die Druck-, Volumen- oder Frequenzänderungen in den großen Gefäßen oder im Herzen detektieren und über afferente nervale Impulse an das zentrale Nervensystem mitteilen.

Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um Druckänderungen, wobei allerdings Änderungen der vaskulären Dehnbarkeit oder des glatten Gefäßmuskeltonus die Aktivität dieser Nervenendigungen beeinflussen können.

Wirkungsmechanismus. Neben den arteriellen (Karotissinus, Aorta ascendens, Aortenbogen) existieren sog. kardiopulmonale und ventrikuläre Barorezeptoren, deren sensorische Afferenzen im gesamten kardiopulmonalen Gefäßbaum lokalisiert sein können. Diese auf niedrigen Druck ansprechenden Barorezeptoren sind vor allen Dingen für die Regulation des Füllungsdrucks des Herzens verantwortlich.

Die Aktivierung von Barorezeptoren erfolgt pulssynchron. Es wird angenommen, dass sie ein wichtiger Regulator des autonomen Nervensystems sind. Die arteriellen Barorezeptoren sind

in der Lage, von Schlag zu Schlag, also sehr schnell, die Herzfrequenz und den Tonus von Blutgefäßen zu verändern.

Barorezeptorendysregulation bei Herzinsuffizienz. Bei der Herzinsuffizienz kommt es zu einer neurohumoralen Aktivierung, die sich in einer erhöhten sympathischen Nervenaktivität, erhöhten Konzentrationen an zirkulierendem Noradrenalin und einer gesteigerten Plasminogenaktivität äußert.

Interessanterweise führt auch die Denervierung von Barorezeptoren zu einer Sympathikusaktivierung. Bei Herzinsuffizienz findet sich eine Einschränkung der Barorezeptorenfunktion. Es ist wahrscheinlich, dass eine Dysregulation kardiopulmonaler Barorezeptoren zu einer generalisierten Sympathikusaktivierung bei Herzinsuffizienz beiträgt.

Nach einer Herztransplantation, also nach Beheben der kontraktilen Dysfunktion sind die Veränderungen der Barorezeptoransprechbarkeit vollständig reversibel.

Sympathisches Nervensystem

Als stärkster Stimulus für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems gilt die körperliche Anstrengung. Bei gesunden Kontrollpersonen, die sich einer niedriggradigen Belastung unterziehen, wird die Adaptation des Herz-Kreislauf-Systems in erster Linie durch die Reduktion des Vagotonus herbeigeführt.

Bei Erreichen der anaeroben Schwelle wird die Sympathikusaktivierung stärker und gewinnt überhand, was sich in einer Erhöhung der Plasmanoradrenalin Spiegel bemerkbar macht. Dieser Punkt ist bei Normalpersonen etwa bei einer O_2 -Aufnahme von 15 ml/kg/min erreicht. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kommt es bereits bei sehr geringgradigen Belastungen zu einem Anstieg der zirkulierenden Katecholaminspiegel.

In der Regel wird durch die eingeschränkte kardiale Kompensationsbreite bei Funktionstests die Belastung wesentlich früher als bei Normalpersonen beendet. An den für den herzinsuffizienten Patienten maximalen Belastungsstufen werden allerdings deutlich niedrigere Anstiege der Plasmanoradrenalin Spiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erreicht. Dies spricht dafür, dass das sympathische Nervensystem bei Herzinsuffizienz sensitiver auf körperliche Belastungen reagiert, aber seine maximale Stimulierbarkeit deutlich eingeschränkt ist.

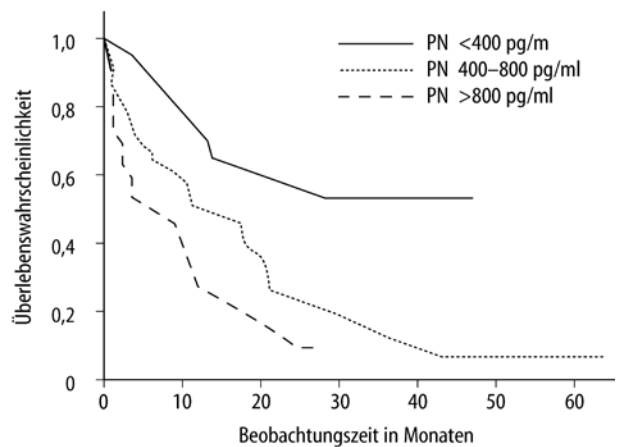
Katecholamine

Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass erhöhte Konzentrationen der zirkulierenden Katecholamine bei Herzinsuffizienz mit der Prognose der Herzinsuffizienz korrelieren. ■ Abb. 5.5 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, deren Katecholaminspiegel größer als 800 pg/ml, 400–800 pg/ml und kleiner als 400 pg/ml waren. Es ist zu erkennen, dass die Patienten mit höheren Noradrenalin Konzentrationen im Serum eine deutlich schlechtere Prognose hatten. Dies wurde in späteren Untersuchungen bestätigt.

- Höhere Noradrenalin Konzentrationen sind ein Indikator der Sympathikusaktivierung und somit ein Maß für die Schwere der Erkrankung.

Myokardstimulation durch sympathische Nervenfasern

Es wirken nun nicht nur die erhöhten zirkulierenden Noradrenalin Spiegel auf das Myokard, sondern das Myokard selbst wird ebenfalls durch kardiale sympathische Nervenfasern direkt stimuliert.



■ **Abb. 5.5.** Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den Plasmanoradrenalin Konzentrationen (PN) bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Je höher die Plasmanoradrenalin Konzentration ist, desto geringer ist die Überlebenswahrscheinlichkeit während des Beobachtungszeitraums. (Mod. nach Cohn et al. 1984)

Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die koronarvenöse Konzentrationsdifferenz für Noradrenalin, nicht aber für Adrenalin am insuffizienten Herzen deutlich erhöht ist. Das bedeutet, dass das Herz selbst vermehrt Noradrenalin bei Herzinsuffizienz freisetzt und somit als endokrines Organ zu den erhöhten Noradrenalin Konzentrationen im Plasma beiträgt. Dieser Mechanismus führt zur Verminderung kardialer Noradrenalin Speicher bei gleichzeitiger Erhöhung der zirkulierenden Katecholamin Konzentrationen.

β-Rezeptordichte und Funktion

Bei exzessiver Stimulation mit einem Agonisten kann das β-Adrenozeptor-Adenylatzyklase-System desensibilisiert werden. Bei einer Besetzung des β-Adrenozeptors durch einen Agonisten wird dieser durch eine β-adrenozeptorspezifische Kinase (β-Adrenozeptorkinase) und durch die cAMP-abhängige Proteinkinase phosphoryliert. Die Phosphorylierung erlaubt die Bindung eines zytosolischen Proteins, β-Arrestin, an den β-Adrenozeptor.

Dieser wird dadurch von dem stimulatorischen G-Protein entkoppelt und kann dann die Adenylatzyklase nicht mehr stimulieren. Nachfolgend kommt es zu einer Sequestrierung des Rezeptors von der Zellmembranoberfläche in leichte Vesikel, so dass er für Agonisten nicht mehr zugänglich ist. Bei lang dauernder Exposition des Rezeptors gegenüber hohen Agonisten Konzentrationen erfolgt der proteolytische Abbau des Rezeptorproteins (β-Adrenozeptordownregulation) neben einer verminderten Bereitstellung β-Adrenozeptor mRNA. Die Folge ist eine verminderte Zahl von Adrenozeptoren der Zelle.

Bei der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der β-Adrenozeptordichte. Hiervon ist immer der β₁-Adrenozeptor-subtyp betroffen. Die Dichte von β₂-Adrenozeptoren ist bei der dilatativen Kardiomyopathie unverändert, kann aber bei anderen zugrunde liegenden Ursachen der Herzinsuffizienz (wie ischämischer Kardiomyopathie oder Mitralklappenerkrankungen) vermindert sein. β₂-Adrenozeptoren sind aber wahrscheinlich durch eine vermehrte Phosphorylierung infolge einer erhöhten Aktivität der β-Adrenozeptorkinase entkoppelt. Als zusätzlicher Postrezeptordefekt findet sich eine vermehrte Zunahme von

$G_{i\alpha}$ -Proteinen, was auf einer Zunahme der $G_{i\alpha}$ -mRNA, möglicherweise durch eine erhöhte transkriptionale Aktivität des $G_{i\alpha 2}$ -Gens, beruht.

Die funktionelle Konsequenz ist eine Abnahme der positiv-inotropen Wirksamkeit von β -Adrenozeptoragonisten und cAMP-Phosphodiesterasehemmstoffen. Biochemische und funktionelle Untersuchungen zeigen, dass die katalytische Unter-einheit der Adenylatzyklase, das G_{sa} und an $G_{i\alpha}$ gekoppelte M-Cholinozeptoren und A_1 -Adenosinrezeptoren sowie deren anti-adrenerge Effekte unverändert sind.

5 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Grundlagen

Seit 1898 ist bekannt, dass Extrakte, die man aus Nieren herstellt, einen blutdrucksteigernden Effekt aufweisen. Diesen ersten Beobachtungen von Tigerstedt folgten 1934 die Erkenntnisse von Goldblatt, dass die Verminderung der Nierendurchblutung die Entwicklung eines Bluthochdrucks verursacht. Kurz darauf zeigte sich, dass es sich beim Renin um ein Enzym handelt, das für die Bildung des vasokonstriktorisches Peptides Angiotensin (Wortschöpfung aus Angiotonin und Hypertension) verantwortlich ist.

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems hat neben der Stimulation anderer Systeme, wie der des sympathischen Nervensystems und des Vasopressinsystems, die Aufgabe, bei Dehydratation und traumatischen Blutverlusten den Perfusionsdruck lebenswichtiger Organe sicherzustellen.

Es wird allerdings auch bei einer Abnahme der Herzauswurfleistung aktiviert und führt bei der Herzinsuffizienz zu einer peripheren Vasokonstriktion einerseits und einer Wasserretention andererseits. Es kann außerdem an verschiedenen Organen morphologische Veränderungen hervorrufen.

Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS)

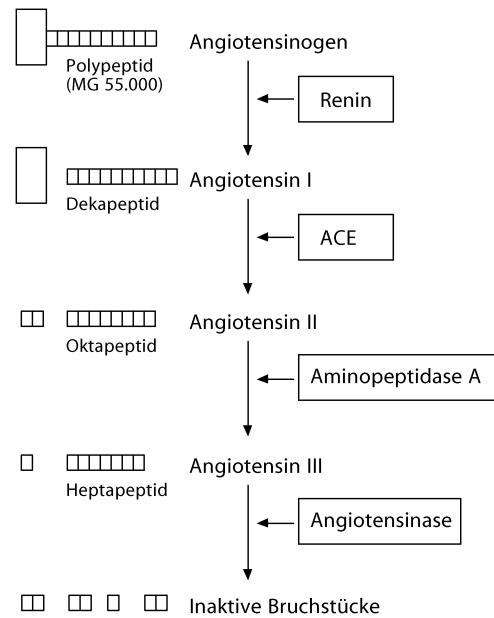
Renin ist eine spezifische Protease für das in der Leber synthetisierte Angiotensinogen. Es handelt sich um ein Glykoprotein, das in verschiedenen Geweben, v. a. aber in der Niere gebildet wird. Das primäre Genprodukt, aus dem die Protease Renin gebildet wird, ist Präprorenin, das über proteolytische Abspaltung von Peptidketten über inaktives Prorenin zum Renin aktiviert wird. Die posttranslationalen Modifizierungen des Moleküls werden im Golgi-Apparat vorgenommen.

Ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Bildung von Angiotensin II ist die zirkulierende Menge von Renin im Plasma.

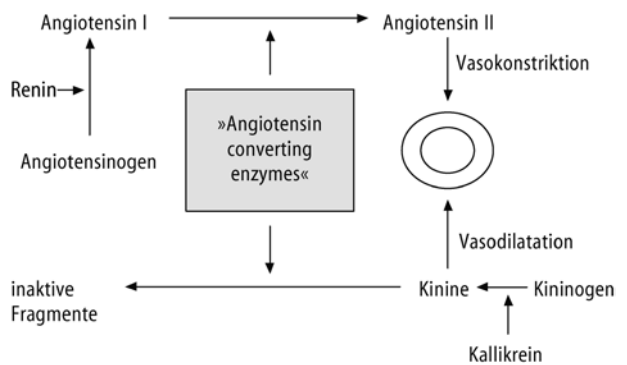
Die Reninsekretion aus juxtaglomerulären Zellen wird durch 3 Mechanismen reguliert:

- Ein intrarenaler Mechanismus ist der Abfall des intrarenalen Perfusionsdrucks.
- Ein zweiter ebenfalls renaler Mechanismus ist die Reduktion der Natriumkonzentration in den proximalen Anteilen des distalen Tubulus. Beide renalen Mechanismen führen zu einer erhöhten Reninfreisetzung.
- Der dritte Mechanismus erfolgt über eine Stimulation von β_1 -Adrenozeptoren der juxtaglomerulären Zellen. Diese β_1 -Adrenozeptoren werden durch neuronal freigesetztes Noradrenalin stimuliert. Durch diesen neuronalen Mechanismus erfolgt die Reninsekretion auch für Stimuli wie Schmerz, emotionalen Stress und Kälte.

Das Substrat für Renin ist Angiotensinogen. Es handelt sich um ein β_2 -Globulin mit einem Molekulargewicht von ca. 55.000.



■ Abb. 5.6. Mechanismen der Renin-Angiotensin-Aktivierung



■ Abb. 5.7. Wirkungen der Angiotensinkonversionsenzyme

Dieses Protein wird vorwiegend in der Leber synthetisiert, obwohl auch RNA von Angiotensin im zentralen Nervensystem, der Niere und dem Herzen nachgewiesen wurde. Angiotensinogen wird durch Renin in Angiotensin I umgesetzt. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-converting-Enzym (Synonyme: ACE, Kininase II, Dipeptidylcarboxypeptidase) proteolytisch gespalten (■ Abb. 5.6).

Beim ACE handelt es sich um ein großes Protein mit 1278 Aminosäuren. Dieses Enzym ist nicht spezifisch für Angiotensin I. Bradykinin und andere vasoaktive Peptide werden durch ACE inaktiviert (■ Abb. 5.7).

Nach Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I durch Abspaltung zweier Aminosäuren erfolgt schließlich durch die Aminopeptidase A die Bildung von Angiotensin III. Angiotensin I entfaltet bei intravenöser Applikation eine ca. 100fach geringere Wirkung an peripheren Gefäßen als Angiotensin II.

Angiotensin III teilt die meisten pharmakologischen Wirkungen mit Angiotensin II, hat allerdings eine kürzere Plasmahalbwertszeit (<120 s). Der endgültige Abbau der Angiotensine I–III erfolgt durch sog. Angiotensinasen. Es handelt sich um verschiedene Peptidasen, die die zirkulierenden Hormone in inakti-

Funktionelle Störungen

Widerstandserhöhung Vor-, Nachlastserhöhung Salz-, Wasserretention



Strukturelle Störungen

Gefäßwandschäden Myokardhypertrophie Nephrosklerose



■ **Abb. 5.8.** Funktionelle und strukturelle Störungen, die Angiotensin II bei Herzinsuffizienz hervorrufen kann

ve Peptidbruchstücke oder weniger aktive Metaboliten (Ang IV, Ang I–VII) spalten (■ **Abb. 5.6**).

Neuere Untersuchungen zeigen, dass das Angiotensin II auch über einen alternativen Weg gebildet werden kann. Die Chymase ist ein in vielen Organen charakterisiertes Enzym, das unabhängig von ACE zur Angiotensin-II-Bildung beiträgt. Seine biologische und pathophysiologische Bedeutung ist z. Z. allerdings noch nicht vollständig geklärt.

Angiotensin. Angiotensin wirkt als parakriner oder autokriner Botenstoff. Die Wirkung von Angiotensin II wird über spezifische membranständige Rezeptoren vermittelt. Es existieren 2 Angiotensinrezeptorsubtypen (AT_1 - und AT_2 -Rezeptoren). An den meisten Organen findet sich der AT_1 -Rezeptor.

Die Stimulation von Angiotensinrezeptoren kann die Adenylatzyklase aktivieren oder hemmen und dadurch die zelluläre cAMP-Bildung steigern oder vermindern. In anderen Zellen vermitteln AT_1 -Rezeptoren eine Stimulation der Phospholipase C

durch ein pertussistoxinempfindliches G-Protein und erhöhen die Bildung der Botenstoffe (»second messenger«) Inositoltriphosphat und Diacylglycerol. Dadurch kommt es am Gefäßsystem zu einer Vasokonstriktion und zu einer Mesangiumkontraktion an der Niere.

In der Nebenniere wird die Aldosteronfreisetzung aktiviert. Am Herzen entsteht – v. a. am Vorhofmyokard – ein positiv-ino-troper Effekt. Neben diesen Änderungen von Zellfunktionen kommt es durch Angiotensin II auch zu morphologischen Veränderungen von Herz-Kreislauf-Geweben. So ist für die Stimulation durch Angiotensin belegt, dass es zu einer Myokardhypertrophie, zu einer Mediahypertrophie der Gefäße und zu einer Mesangiumhypertrophie in der Niere kommt (■ **Abb. 5.8**). Auch direkte kardiotoxische Wirkungen wurden für Angiotensin II beschrieben.

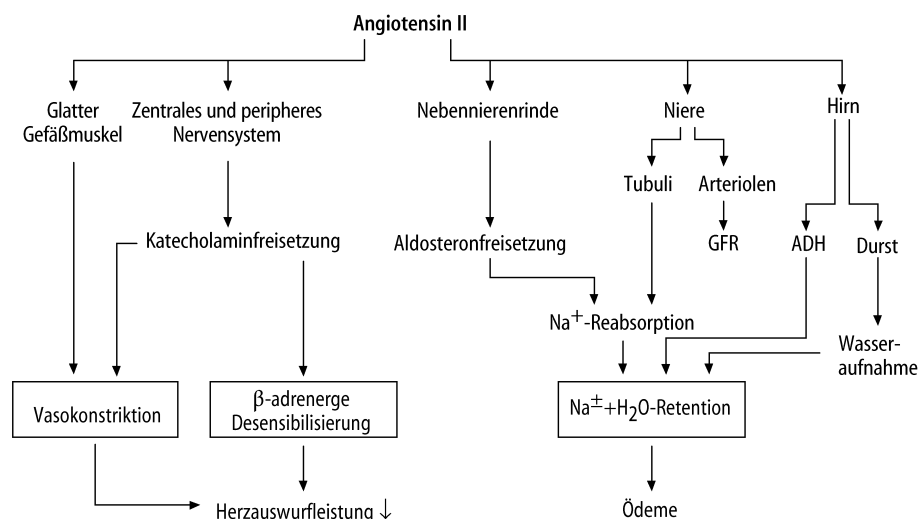
Zirkulierendes Renin-Angiotensin-System bei Herzinsuffizienz

Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, die an einer Erhöhung der Plasmareninaktivität messbar wird, kommt v. a. bei Patienten mit einer akuten oder akut dekompensierten Herzinsuffizienz vor. In dieser Situation kommt es darauf an, durch pharmakologische Maßnahmen die akuten Wirkungen von Angiotensin II zu antagonisieren (■ **Abb. 5.9**).

Bei der mäßiggradigen kompensierten Herzinsuffizienz können eine erhöhte Natrium- und Wasseraufnahme sogar die Plasmareninaktivität vermindern. In entgegengesetzter Weise kann eine Therapie mit Diuretika zu einer Erhöhung der Plasmareninaktivität führen.

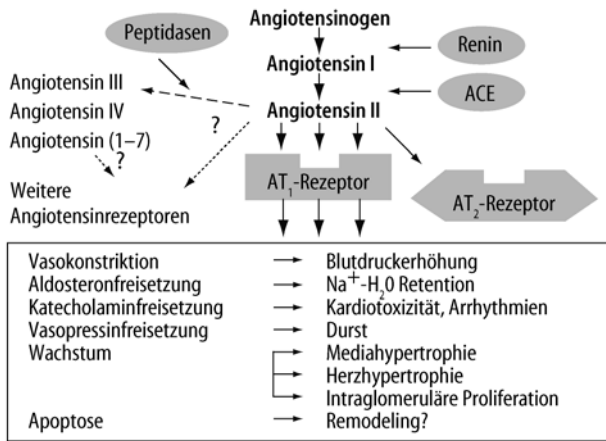
Kardiales Renin-Angiotensin-System

Es gibt verschiedene Hinweise für die Existenz eines lokalen Renin-Angiotensin-Systems in solitären Geweben. Am Herzen findet sich eine homogen verteilte ACE-Aktivität in Herzklappen, Vorhöfen, Koronararterien und in den Ventrikeln. Eine Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II wurde am isolierten



■ **Abb. 5.9.** Wirkungen von Angiotensin II auf den glatten Gefäßmuskel, das zentrale und periphere (autonome) Nervensystem, die Nebennierenrinde, die Niere und das Hirn. Die Herzauswurfleistung wird durch Angiotensin II über eine vasokonstriktorische Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen sowie über die direkte Katecholaminfreisetzung mit der Folge einer Vasokonstriktion (über α -Adrenozeptoren) und eine kardi-

ale β -adrenerge Desensibilisierung negativ beeinflusst. In der Pathogenese kardialer Ödeme spielen Wirkungen auf die Aldosteronfreisetzung in der Nebennierenrinde und die Natrium-Wasser-Homöostase in den Arteriolen und Tubuli sowie eine direkte Wirkung auf das Durstzentrum und die ADH-Freisetzung im Gehirn eine Rolle. *GFR* glomeruläre Filtrationsrate, *ADH* antidiuretisches Hormon



■ **Abb. 5.10.** Bildung von Angiotensin II sowie dessen Interaktion mit spezifischen AT₁-Rezeptoren, AT₂-Rezeptoren sowie die Wirkung auf bisher nicht charakterisierte Angiotensinrezeptoren oder Bindungsstelle durch Antiotensin II oder seine Peptidbruchstücke. Der AT₁-Rezeptor vermittelt die Wirkungen auf Gefäße und neuroendokrine Aktivierung (unten)

Rattenherzen nachgewiesen. Bei der Druckbelastung durch Aortenkonstriktion als Modell für die frühe Herzinsuffizienz im Stadium der Myokardhypertrophie fand sich eine lokale Erhöhung von ACE.

Die funktionellen Konsequenzen aus einer vermehrten Bildung von Angiotensin II könnten eine Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke und eine Verminderung der diastolischen Funktion sein (■ Abb. 5.10). Darüber hinaus gibt es direkte positiv-inotrope Effekte von Angiotensin II. Diese Effekte sind z. T. durch eine erleichterte Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen mitbedingt.

Letztlich kommt es durch eine erhöhte Angiotensin-II-Exposition des Myokards zu einer Protoonkogenexpression, die mit einer vermehrten Kollageneinlagerung und einer Myokardhypertrophie einhergeht (■ Tab. 5.1).

Vaskuläres Renin-Angiotensin-System

Die Expression von Angiotensinogen, Angiotensin und Renin im Gefäßbett ist gut untersucht. Die arteriovenöse Konzentrationsdifferenz von Angiotensin I und Angiotensin II liefert weitere Hinweise für das Vorliegen eines lokalen Renin-Angiotensin-Systems.

Darüber hinaus kommt es zu einem lang anhaltenden hypotensiven Effekt nach einer chronischen Verabfolgung von ACE-Hemmstoffen, obwohl die Plasma-ACE-Aktivität sich rasch normalisiert. Ähnliche Befunde gibt es bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

Konsequenzen des lokalen Renin-Angiotensin-Systems

Die Existenz eines lokalen Gewebe-Renin-Angiotensin-Systems erklärt therapeutische Effekte von ACE-Hemmstoffen und evtl. von AT₁-Agonisten bei der chronischen stabilen Herzinsuffizienz, die ohne eine Aktivierung der Plasminogenaktivität auftreten.

Neben der systemischen ACE-Hemmung kommt der Hemmung des lokalen Gewebs-ACE eine besondere pathophysiologische Bedeutung zu.

■ **Tab. 5.1.** Lokales Renin-Angiotensin-System (RAS) und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. AT Angiotensin

Lokalisation	Pathophysiologische Konsequenz
Vaskuläres RAS	Arterielle Vasokonstriktion
	Nachlastserhöhung
	Venokonstriktion
	Vorlastserhöhung
	Konstriktion im Gefäßgebiet des Splanchnikus und den Nierengefäßen
	Regionale Perfusionsstörung
Kardiales RAS	Direkte zelluläre AT ₂ -Effekte
	Positive Inotropie (Vorhof)
	Sympathikusaktivierung
	Diastolische Dysfunktion
	Koronare Vasokonstriktion
	Positive Inotropie mit Erhöhung des O ₂ -Bedarfs
	Protoonkogenexpression
	Arrhythmien
	Ischämie
	Myokardhypertrophie
Myokardfibrose	
Renales RAS	Natriumrückresorption im proximalen Tubulus
	Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens
	Arterielläre Konstriktion
	Abnahme des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate

Vasopressin

Neben einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems besitzt Vasopressin eine Rolle bei der Erhöhung des peripheren Widerstandes.

Vasopressin ist ein Peptidhormon, das aus 9 Aminosäuren besteht und im Hypothalamus in den supraoptischen und paraventriculären Kernen synthetisiert wird. Es wird vom hinteren Hypophysenlappen (Neurohypophyse) sezerniert. Es gibt osmotische und nichtosmotische Stimuli der Vasopressinbildung und -ausschüttung. Hyperosmolarität erhöht die Vasopressinfreisetzung. Eventuell hat auch Angiotensin II eine stimulierende Bedeutung.

Eine Volumendepletion oder Hypotension (evtl. auch durch Barorezeptorsignale vermittelt) führt ebenfalls zu einer Stimulation der Vasopressinausschüttung, die ihrerseits in einer renalen Wasserretention und Vasokonstriktion resultiert. Dementsprechend sind die Wirkorte des Vasopressins die Niere und das Gefäßsystem.

Am Gefäßsystem wird der Effekt über V₁-Vasopressinrezeptoren auf die glatte Muskelzelle vermittelt. Der vasokonstriktorische Effekt ist unabhängig von einem intakten Endothel, von α-Adrenorezeptoren oder der Innervation des Gefäßes. An der Niere wirkt Vasopressin über adenylatzyklasegekoppelte V₂-Rezeptoren. Diese bewirken eine Wasserrückresorption in der Tubulusepithelzelle. Der vasokonstriktorische Effekt tritt erst bei höheren Konzentrationen auf als der antiidiuretische Effekt.

Vasopressin und Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz (NYHA III–IV), nicht aber bei Patienten mit geringgradigen NYHA-Klassifizierungen, zeigte sich eine Zunahme der Vasopressinkonzentrationen auf etwa das Doppelte. Trotz niedriger Plasmaosmolarität wurde eine Erhöhung der Vasopressinkonzentrationen beobachtet.

Dies spricht dafür, dass es sich um eine primär nicht osmotische Vasopressinfreisetzung in Kombination mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems handelt. Dementsprechend ist wahrscheinlich die Hauptursache für die erhöhte Vasopressinsekretion eine Verminderung des effektiven arteriellen Blutvolumens. Eine vermehrte sympathische Aktivierung verstärkt die Vasopressinausschüttung bei Herzinsuffizienz. Ebenso spielt wahrscheinlich die verminderte Sensitivität kardiopulmonaler Barorezeptoren eine Rolle.

Aktivierung weiterer regulatorischer Systeme

Neben der neurohumoralen Aktivierung und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems werden bei der Herzinsuffizienz verschiedene weitere regulatorische Systeme verändert. Es findet sich u. a. eine gesteigerte Synthese und Ausschüttung natriuretischer Peptide (► Abschn. 5.2.9), von Zytokinen (u. a. Tumornekrosefaktor, Interleukine) und von Endothelin. Alle diese Faktoren unterstützen zunächst, eine Organperfusion aufrecht zu erhalten, sind langfristig jedoch maladaptiv, d.h. sie führen zu einer weiteren Progression der kardialen Dysfunktion und der systemischen Veränderungen.

5.2.5 Determinanten und Beurteilung der Herzfunktion

Man spricht von einer Herzinsuffizienz, wenn die Auswurfleistung des Herzens in einem Missverhältnis zu den Bedürfnissen der Organperipherie steht.

🔍 Der Schweregrad des Myokardversagens kann durch die Differenz zwischen Auswurfoll und tatsächlicher Herzauswurfleistung gemessen werden (■ Tab. 5.2).

Die konventionellen Messgrößen wie Herzzeitvolumen, Schlagvolumen, Herzarbeit, enddiastolischer Druck und enddiastolisches Volumen, Auswurfraction etc. sowie die daraus resultierenden Funktionskurven zwischen enddiastolischem Druck bzw. Volumen und der Herzarbeit bzw. Schlagarbeit werden zur Ermittlung der Pumpfunktion unter pharmakologischen Eingriffen

bei pathologischen Funktionszuständen herangezogen (► Übersicht 5.2). Außerdem werden die Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Faserverkürzungsgeschwindigkeit verwendet, um quantitative Anhaltspunkte für den Kontraktilitätszustand des Herzens zu gewinnen. Die quantitative Erfassung dieser Messgrößen am intakten Kreislauf trifft allerdings auf beträchtliche Schwierigkeiten.

Übersicht 5.2. Quantitative Beurteilung der Herzfunktion

- **Diastole:** diastolische Dimensionen, Druck-Volumen-Beziehungen und Dehnbarkeit, bewertet durch:
 - diastolische Volumina und Volumenänderungen (EDV, DV)
 - diastolische Drücke und Druckänderungen (P_{LVED} , DP)
 - diastolische Wanddicke und Masse (d, LVMM)
 - diastolische Masse-Volumen-Relation (LVMM/EDV)
 - diastolische Dehnbarkeitsindizes (dp/dV , dp/dt_{diast} u. a.)
- **Systole:** globale Kontraktionsstörungen des linken Ventrikels, bewertet durch:
 - Pumpgrößen (Herzindex, Schlagindex u. a.)
 - isovolumetrische Geschwindigkeitsindizes (dp/dt_{max} u. a.)
 - auxotone Parameter (Auswurfraction, VCF u. a.)
 - endsystolische Druck-Volumen-Beziehungen
- **Regionale Kontraktionsstörungen** (Hypokinesie, Akinesie, Dyskinesie), bewertet durch:
 - Länge des akinetischen Segmentes
 - regionale Wandmotilität
 - regionale Auswurfraction
 - abnorme diastolische Relaxation u. a.

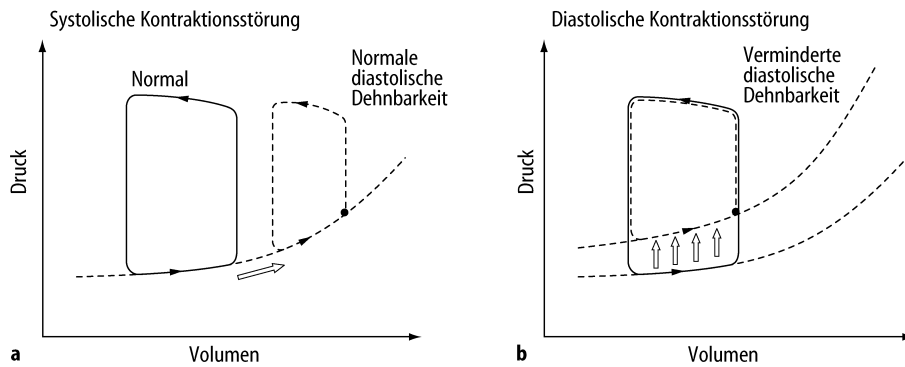
EDV enddiastolisches Volumen; P_{LVED} linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LVMM linksventrikuläre Volumenmasse; dp/dt_{max} maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; dp/dV Druckabfallgeschwindigkeit; dp/dt_{diast} Relaxationsgeschwindigkeit; V_{CF} zirkumferenzielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit.

Systolische Dysfunktion

Bei der systolischen Herzinsuffizienz steht eine Reduktion der Auswurfraction im Vordergrund. Es resultiert eine Zunahme

■ Tab. 5.2. Physiologische Messgrößen in der Herzmechanik

Physiologische Größe	Primäre Messgröße (in vitro)	Abgeleitete Messgröße (in vitro)
Vorlast (»preload«)	Präsystolische Länge bzw. Längenzunahme, bezogen auf die Ausgangslänge (l/l_0) bzw. ($\Delta l/l_0$)	Enddiastolisches Volumen (V)
		$\Delta V_{diast}/V_0$ enddiastolischer Druck dp/dt_{diast}
Nachlast (»afterload«)	Systolisches Wandspannungintegral	Maximale systolische Wandspannung, mittlere systolische Wandspannung, mittleres systolisches Wandspannungs-Zeit-Integral
Kontraktilität	Geschwindigkeits- oder Spannungs-Geschwindigkeits-Indizes, auxotone oder Längenänderung	Isovolumetrisches Geschwindigkeits-Indizes, auxotone Parameter (Auswurfraction, zeitnormierte Auswurfparameter)
Kontraktilitätsreserve	Änderung der Kontraktilität Unter maximaler β -adrenerger Stimulation	Maximale körperliche Belastung



■ **Abb. 5.11a,b.** Schematische Darstellung einer gestörten systolischen Funktion (a) und einer gestörten diastolischen Funktion (b) des linken Ventrikels. Die systolische Kontraktionsstörung ist durch einen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks im Gefolge des erhöhten

Ventrikelvolumens und der verminderten Auswurffraktion (rechtsverschiebene Druck-Volumen-Beziehung) charakterisiert. Die primär diastolische Kontraktionsstörung zeigt normale enddiastolische Volumina und normale Auswurffraktionen. Trotzdem sind die diastolischen Drücke erhöht (b)

der ventrikulären Diameter und Volumina. Oft ist die systolische Herzinsuffizienz von einer unterschiedlich ausgeprägten diastolischen Funktionsstörung begleitet.

Setzt man Druck und Volumen in einem Diagramm zueinander in Beziehung, so erhält man auf überschaubare Weise Auskunft über das Zusammenwirken beider Größen während des Herzzyklus. So ist es Frank im Jahre 1895 gelungen, die wesentlichen Prinzipien der Herzmechanik zu formulieren. Später hat dann Starling das Herz-Lungen-Präparat entwickelt und die mechanische Tätigkeit des Herzens mit dem Energiestoffwechsel in Beziehung gesetzt; ■ Abb. 5.11 verdeutlicht die funktionelle Störung bei systolisch dilatierender Herzinsuffizienz im Vergleich zu einem gesunden Herzen.

Diastolische Ventrikelfunktionsstörungen

Diastolische Funktionsstörungen werden sowohl bei akuter Koronarschämie als auch bei chronischer Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Hypertrophie und verschiedenen restriktiven Funktionsstörungen des linken Ventrikels beobachtet (► Übersicht 5.3).

Übersicht 5.3. Ursachen einer diastolischen Dysfunktion

- **Überwiegende Compliance-Störung**
 - Infiltrative Kardiomyopathie (z. B. Amyloidose, Hämo-chromatose)
 - Restriktive Kardiomyopathie
 - Konstriktive Perikarditis
 - Transplantatabstoßung (akut: Ödem, chronisch: Fibrose)
- **Überwiegende Relaxationsstörung**
 - Arterielle Hypertonie
 - Hypertrophische Kardiomyopathie
 - Koronare Herzkrankheit
 - Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
 - Aortenklappenstenose (Hypertrophie)
- **Compliance- und Relaxationsstörung**
 - Rechtsventrikuläre Druck- und Volumenbelastung
- **Diastolische Störung bei erhaltener diastolischer Dehnbarkeit**
 - Mitralklappenstenose

Eine verminderte Compliance des linken Ventrikels (erhöhte Steifigkeit) bedeutet, dass die diastolische Druck-Volumen-Kurve nach links verschoben wird. Bei gleichem diastolischem Volumen sind die diastolischen Füllungsdrücke erhöht. Derartige Linksverschiebungen der Druck-Volumen-Kurve können durch eine Änderung der Herzmuskelmasse, der Eigenschaften der Kardiomyozyten, des Interstitiums des Herzens, aber auch durch extramyokardiale Faktoren (Endokard, Perikard) hervorgerufen werden (■ Abb. 5.11).

Die Diastole ist durch 4 verschiedene Phasen gekennzeichnet. Die isovolämische Relaxationsperiode beginnt direkt nach dem Schluss der Aortenklappe und endet, wenn der intraventrikuläre Druck unter den atrialen Druck absinkt. Die Öffnung der Mitralklappe markiert den Beginn der schnellen ventrikulären Füllungsphase, die durch eine rasche Volumenzunahme und einen langsamen Druckanstieg gekennzeichnet ist.

Unter physiologischen Bedingungen macht sie etwa ein Drittel der gesamten Diastolendauer aus. Während dieses Zeitraums finden 70–80% der gesamten diastolischen Ventrikelfüllung statt. Es folgt eine sehr kurze Phase, während der, infolge des Druckausgleichs zwischen Vorhof und Ventrikel, keine wesentliche Zunahme des diastolischen ventrikulären Füllungsvolumens beobachtet werden kann (Diastase). Nur ca. 5% des gesamten diastolischen Einstroms finden während dieser Phase statt. Die Endphase der Diastole wird durch die atriale Systole gekennzeichnet, die physiologischerweise ca. 20% zur Ventrikelfüllung beiträgt.

Charakteristika der diastolischen Dysfunktion. Die isolierte diastolische Dysfunktion ist dadurch gekennzeichnet, dass bei einem normalen enddiastolischen Füllungsvolumen, einer normalen Auswurffraktion und normalem oder erniedrigtem Schlagvolumen ein erhöhter diastolischer ventrikulärer Füllungsdruck besteht. Der Anstieg der diastolischen Druck-Volumen-Kurve ist somit steiler als im Rahmen einer systolischen Herzinsuffizienz und unter Normalbedingungen und reflektiert damit eine Behinderung der diastolischen Ventrikelfüllung (■ Abb. 5.11).

Die linksventrikulären Füllungseigenschaften werden von 2 prinzipiell unterschiedlichen Mechanismen direkt beeinflusst:

- der aktiven, energieabhängigen Relaxation,
- der Compliance als Maß der druckpassiven elastischen Eigenschaften des Herzmuskels.
- Hinzu treten extrakardiale Einflüsse wie die Perikarddehnbarkeit und die Herzfrequenz (► Übersicht 5.4).

Übersicht 5.4. Einflussfaktoren der diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels

- Ventrikulunabhängige Faktoren
 - Perikardeigenschaften
 - Füllungszustand und -druck des rechten Ventrikels
 - Atriale Kontraktion und Füllung
 - Vermehrter diastolischer Einstrom (z. B. Shunts, Klappeninsuffizienz)
 - Koronarvaskulärer Turgor
 - Kompression (z. B. durch Tumoren, erhöhten intrapleuralem Druck)
 - Herzfrequenz
- Ventrikelabhängige Faktoren
 - Passiv elastische Eigenschaften der Ventrikulwand (Compliance)
 - Wanddicke
 - Wandzusammensetzung (Narben, Amyloid, Eisen, Muskelmasse, Altersfibrose u. a.)
 - Aktiv elastische Eigenschaften der Ventrikulwand (Aktin-Myosin-Brückeninaktivierung, Kalziumionenhomöostase) verlangsamte oder unvollständige Relaxation (Hypertrophie, Ischämie, Alter)
 - Erhöhter diastolischer Wandtonus, Nachlastzunahme

5.2.6 Organdurchblutung und Herzauswurfleistung

Physiologische Organdurchblutung

Die Normalwerte des Herzschlag- und Herzminutenvolumens gesunder Personen streuen beträchtlich und sind vom O₂-Verbrauch, vom Trainingszustand, von der Körpergröße und vom Grad der sympathischen Aktivierung abhängig.

Bei Herzinsuffizienz finden sich in Ruhe häufig normale Herzminuten- und Herzschlagvolumina. Unter Belastungsbedingungen allerdings sind Auswurfleistung und Herzzeitvolumina gegenüber den individuellen Sollwerten erniedrigt. Man spricht dann vom »low output failure«. Belastungstests sind deshalb geeignete Verfahren, um die Leistungsreserve eines Herzens einzuschätzen.

Organdurchblutung bei Herzinsuffizienz

Höhere Grade von chronischer Herzinsuffizienz weisen während der körperlichen Belastung nur einen geringen Anstieg des Herzauswurfs auf. Dabei sind die enddiastolischen Kammerfüllungsdrücke erhöht.

- Die im Vergleich zu Normalpersonen mangelhafte Steigerung des Herzschlagvolumens wird zu einem gewissen Grad durch die gleichzeitige Frequenzsteigerung ausgeglichen.

Hieraus erklärt sich die klinische Erfahrung, dass Herzranke bei Arbeitsbelastung einen ungleich stärkeren Frequenzanstieg im Vergleich zu trainierten oder untrainierten Normalpersonen zeigen. Die Erniedrigung des Herzminutenvolumens bei der chronischen Herzinsuffizienz führt im Rahmen der normalen Blutdruckregulation zu einer generalisierten arteriolen Vasokonstriktion mit Erhöhung des gesamten peripheren Kreislaufwiderstandes.

Strömungswiderstand

Bei gesunden Menschen beträgt der mittlere periphere Strömungswiderstand um 1100–1600 dyn \times cm⁻⁵. Im Zustand der Herzinsuffizienz werden bei der Mehrzahl der Patienten Steigerungen des Gesamtwiderstandes auf mehr als das Doppelte dieses Wertes beobachtet, und zwar in umgekehrter Korrelation zur Herzauswurfleistung. Peripherer Widerstand und Herzauswurfleistung bleiben im Zustand der kompensierten chronischen Herzinsuffizienz so fein aufeinander abgestimmt, dass größere Blutdruckabweichungen nicht beobachtet werden. Erst hochgradige Formen und ein akutes Herzversagen werden durch die periphere Vasokonstriktion nicht mehr kompensiert, wodurch es dann zu einer Abnahme des Blutdrucks kommt.

Arbeitsbelastung

Besonders ausgeprägt manifestiert sich die Steigerung des peripheren Widerstands unter den Bedingungen der Arbeitsbelastung. Folge des verminderten Herzminutenvolumens und der peripheren Vasokonstriktion ist eine verringerte Blutversorgung in bestimmten Teilkreisläufen. Dieses Strömungsdefizit der Organperipherie, das durch eine Umverteilung der Herzauswurfleistung in bestimmte Organsysteme bedingt ist, lässt sich durch die Messung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenzen gut erfassen. Verlangsamt sich bei chronischer Herzinsuffizienz der Blutumlauf, d. h. sinkt das Herzminutenvolumen, so steigt die O₂-Ausschöpfung in der Gewebesperipherie, was zu einer Erhöhung der arteriovenösen O₂-Konzentrationsdifferenz führt.

Durchblutungsverminderung weiterer Organe

Von der peripheren Durchblutungsreduktion werden in erster Linie die Nieren und der Mesenterialkreislauf, ferner die Hautdurchblutung und schließlich die Muskeldurchblutung betroffen. Die Durchblutung des Gehirns ist weniger eingeschränkt. Die Verminderung der Nieren- und Abdominaldurchblutung ist sogar stärker als es die Reduktion des Herzminutenvolumens erwarten ließe. Dieser Effekt tritt insbesondere unter körperlicher Belastung in Erscheinung. Man muss dies als einen Vorgang betrachten, der das Herzminutenvolumen zugunsten der arbeitenden Körpermuskulatur umverteilt.

Koronargefäße

Koronardurchblutung und O₂-Verbrauch des insuffizienten Herzens bezogen auf das Herzgewicht sind normal oder erhöht und werden im Einzelfall von der Ursache der Herzinsuffizienz (Druck- oder Volumenbelastung des Herzens) und damit von der Herzmuskelmasse, ferner von der Herzfrequenz und vom Grad der Dilatation (Zunahme der intramyokardialen Wandspannung) bestimmt. Absolut bedingen diese Komponenten eine Steigerung des Gesamt-O₂-Verbrauchs des Herzens, der überwiegend durch eine Erhöhung der Koronardurchblutung oder durch eine vermehrte O₂-Extraktion gedeckt wird. Demzufolge ist die arterio-koronarvenöse O₂-Sättigungsdifferenz erhöht.

Nieren

Die Abnahme der Nierendurchblutung führt zu einer Abnahme des Glomerulumfiltrates, weniger stark zur Verminderung des renalen Plasmaflusses. Dementsprechend nimmt die Filtrationsfraktion ab.

Mesenterialkreislauf

Die verminderte Durchblutung im Mesenterialkreislauf wird z. T. durch eine arterioläre Vasokonstriktion, zum anderen durch die Abflachung des Druckgefälles zwischen Pfortader und Lebervenen infolge des erhöhten zentralen Venendruckes hervorgerufen. Unter den Bedingungen der körperlichen Belastung kann der Mesenterialfluss auf weniger als 25% seines Normalwertes absinken. Die O₂-Extraktion des Lebervenenblutes ist dann nahezu komplett, was die hypoxiebedingten Leberzellschäden und Nekrosen besonders in den zentrilobulären Abschnitten der Leber verständlich macht.

5.2.7 Skelettmuskelstoffwechsel bei Herzinsuffizienz

- Die reduzierte muskuläre Leistungsfähigkeit und die dadurch entstehende schnelle körperliche Ermüdbarkeit des Patienten mit manifester Herzinsuffizienz sind wesentlich durch die verminderte Skelettmuskelperfusion bedingt.

Als Ursache hierfür werden erhöhte Plasmakonzentrationen von vasokonstriktorischen Katecholaminen ebenso wie von Angiotensin II angegeben.

Ein zusätzlich vorliegender Defekt besteht in einer verminderten Compliance der muskulären Gefäße (erhöhte interstitielle Natrium- und Wasserretention), die dazu beiträgt, dass die Gefäßdilatation bei körperlicher Aktivität bei diesen Patienten vermindert ist. Während körperlicher Belastung findet man abnorm hohe Blutlaktat Spiegel und im Skelettmuskel einen signifikanten Abfall des Kreatinphosphats und des pH-Wertes.

- Vor allem die rote Muskulatur mit vorwiegend oxidativem Stoffwechsel ist von dem verminderten Blutfluss betroffen, während die Durchblutung des weißen Muskels mit vorwiegend glykolytischem Stoffwechsel bei Herzinsuffizienz kaum reduziert ist.

Abnahme der Muskelmasse

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wird außerdem eine Abnahme der Muskelmasse des Körpers beobachtet. Diese muskuläre Atrophie kann etwa 10% betragen und ist auch durch die reduzierte körperliche Aktivität infolge der Grunderkrankung bedingt.

Die beschriebenen metabolischen Alterationen des Skelettmuskels bei Herzinsuffizienz können das Ergebnis eines verminderten O₂-Angebotes oder einer reduzierten mitochondrialen oxidativen Kapazität sein. Es fällt auf, dass die körperliche Aktivität von Patienten häufig kaum verbessert ist, obwohl das Herzminutenvolumen durch eine Vasodilatatoretherapie wesentlich gesteigert ist.

Ventrikelfunktion, Blutdruck und Gefäßwiderstand

Die Beziehungen zwischen Ventrikelfunktion, arteriellem Blutdruck und peripherem Gefäßwiderstand lassen sich im Arbeitsversuch darstellen. Hierbei handelt es sich zum einen um die vermehrte Nachbelastung infolge überhöhter Belastungsblutdruckwerte (die dazu führt, dass die maximale Herzarbeit schon bei wesentlich geringeren Leistungsstufen erbracht wird) und zum anderen um die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bei eingeschränkter Pumpfunktion.

In diesem Zusammenhang sind folgende Befunde hervorzuheben:

- Es werden unter submaximaler Belastung relativ höhere Plasmakatecholaminkonzentrationen bei Herzinsuffizienz gemessen.
- Im Vergleich zu gesunden Probanden ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz die relative Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes nach äquivalenten Noradrenalin Dosen gleich groß, nach Tyramin jedoch signifikant höher.
- Der Natrium- und Wassergehalt der Gefäßwände ist bei Herzinsuffizienz vermehrt, die Gefäßelastizität reduziert.
- Ödeme haben einen zusätzlichen Einfluss auf die metabolisch induzierte Muskeldurchblutungssteigerung.
- Das Verteilungsmuster des regionalen Blutflusses ist bei Herzinsuffizienz deutlich zugunsten der arbeitenden Muskulatur auf Kosten der Durchblutung von Nieren und Haut verändert.
- Bei der chronischen Herzinsuffizienz ist die Durchblutungszunahme in der arbeitsbelasteten Extremität geringer, ebenso bei erhöhter arteriovenöser O₂-Differenz die O₂-Aufnahme.
- Unter Muskelarbeit ist der Anteil des anaeroben Stoffwechsels bei Herzinsuffizienz vergleichsweise höher. Jedoch reflektieren die registrierten Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts unter den Bedingungen einer eingeschränkten peripheren Zirkulation nicht verlässlich den tatsächlichen Anteil des anaeroben Stoffwechsels am Gesamtenergieumsatz.

5.2.8 Gefäßperipherie bei Herzinsuffizienz

Bei Herzinsuffizienz kommt es zu einer ausgeprägten sympathoadrenergen Aktivierung, die neben Veränderungen des Kontraktilitätsstatus des Herzens auch Veränderungen im peripheren Vasomotorentonus nach sich zieht.

Diese Veränderungen resultieren in einem erhöhten peripheren Widerstand bei Herzinsuffizienz, der dem klinisch tätigen Kardiologen an einer kühlen, blassen und feuchten Haut auffällt. Da es am Herzen unter diesem exzessiven Katecholamineinfluss zu Veränderungen des Rezeptorenbesatzes kommt, wäre anzunehmen, dass dies auch am Gefäßsystem der Fall ist.

Tonisierung durch Adrenorezeptoren

Die vasokonstriktorischen Eigenschaften der Katecholamine werden über vaskuläre α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren vermittelt – in der Körperperipherie etwa jeweils 50% der Vasokonstriktion durch Adrenalin. Studien haben gezeigt, dass bei Herzinsuffizienz die Funktionen der α_1 - und α_2 -Adrenorezeptoren in der Körperperipherie in gleicher Weise erhalten bleiben. Ähnliches wurde für die α -rezeptorvermittelte Tonisierung von Venen nachgewiesen.

Zu den vasodilatatorischen Wirkungen von Katecholaminen zählen die am Gefäß durch β_2 -Adrenorezeptoren vermittelten Wirkungen von Adrenalin. Diese Effekte der vermittelten Vasodilatation sind in der Gefäßperipherie bei Patienten mit Herzinsuffizienz ebenfalls unverändert.

Tonusregulation durch Stickstoffmonoxid (NO)

Die Regulation des Tonus der Gefäße ist unter physiologischen Bedingungen von dem Funktionszustand des Endothels abhängig. Nach Stimulation von Rezeptoren, die auf dem Endothel lo-

kalisiert sind, kommt es zu einer Aktivierung der konstitutiven NO-Synthaseaktivität, die vermehrt NO aus L-Arginin bildet. Das vermehrt gebildete NO diffundiert zu den glatten muskulären Zellen und führt dort unter Aktivierung einer zytosolischen Guanylatzyklase zu der vermehrten Bildung von cGMP.

Zu den endothelialen Rezeptoren gehören muskarinerge Rezeptoren, die durch Azetylcholin stimuliert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die endotheliale, durch Azetylcholin induzierte Vasodilatation bei Herzinsuffizienz an morphologisch intakten Koronargefäßen vermindert ist. Dementsprechend scheint es bei der Herzinsuffizienz eine die Koronargefäße, aber auch die Körperperipherie betreffende endotheliale Dysfunktion zu geben.

5.2.9 Pathogenese des kardialen Ödems

Venenmechanik und Rückstautheorie

Bei der akuten Insuffizienz des linken Ventrikels wirft dieser vorübergehend weniger Blut aus als der noch suffiziente rechte Ventrikel. Hierdurch wird eine bestimmte Menge Blut aus dem systemischen Kreislauf in die Lungenstrombahn verlagert. Das zentrale Blutvolumen steigt somit an.

Da die Volumenkapazität des Lungenkreislaufs wesentlich kleiner ist als die des Körperkreislaufs, kommt es dabei (besonders unter Belastung) zu einer Steigerung der Blutdrücke in den Lungengefäßen und dem rechten Herzen. Orthopnoe, Asthma cardiale und Lungenödem sind die klinischen Erscheinungsbilder dieser pulmonalen Hypertonie im Gefolge einer Linksherzinsuffizienz.

Bei vorbestehenden Zunahmen der Gesamtblutmenge und damit des Lungenblutvolumens und begünstigt durch hydrostatische Einflüsse (z. B. Horizontallagerung, Natrium- und Wasserretention) ist die Dehnbarkeit des Lungengefäßsystems bereits herabgesetzt. Es genügt dann in diesem Gefäßbett schon ein sehr kleiner zusätzlicher Blutvolumenzuwachs, um eine klinisch manifeste Lungenblutüberfüllung hervorzurufen.

- Am Krankenbett kann durch hydrostatische Verlagerung einer kleinen Blutmenge aus dem Lungenkreislauf in die unteren Körperabschnitte (z. B. durch Nitroglyzerin, aufrechte Körperhaltung, heiße Fußbäder, Anlegung venöser Staubinden oder Pressdruckatmung) das lebensbedrohliche Syndrom eines Asthma-cardiale-Anfalls beseitigt werden.

Nach diesen klinischen Erfahrungen und pathophysiologischen Gegebenheiten muss man daran festhalten, dass die klassische Rückstautheorie für den Fall einer Linksherzinsuffizienz auch heute noch zu Recht besteht.

Bei chronischer Rechtsherzinsuffizienz erklärt sich die venöse Hypertonie während körperlicher Belastung und bei höherem Insuffizienzgrad auch in Ruhe durch pathologisch anatomische Venenwandveränderungen, durch eine gesteigerte venomotorische Aktivität und durch einen vermehrten Gefäßinhalt (Blut) mit dem Ergebnis einer nachweislich verminderten Dehnbarkeit des gesamten Niederdrucksystems.

Einen dominierenden Einfluss auf die venöse Hypertonie bei chronischer Herzinsuffizienz übt die vergrößerte Blutmenge aus. In den meisten Fällen herrscht dabei eine Erhöhung des Plasmavolumens gegenüber dem Erythrozytenvolumen vor. Bei Zuständen schwerer Hypoxie (Emphysem, kongenitale Herzfehler mit Rechts-links-Shunt) kann dagegen das Erythrozytenvolumen

stärker vergrößert sein als das Plasmavolumen. Ferner bestehen Beziehungen zu den Herzvolumina, zum Geschlecht, zur körperlichen Aktivität und zum klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz.

Gesteigerte Kapillarfiltration

Das kardiale Ödem ist gleichbedeutend mit der Ansammlung frei verschieblicher eiweißarmer Flüssigkeit im interstitiellen Gewebsraum. Pathophysiologisch müssen hierfür folgende Faktoren in Betracht gezogen werden:

- Erhöhung des effektiven Filtrationsdrucks an der Kapillarmembran,
- Verminderung des effektiven kolloidosmotischen Druckes,
- gesteigerte Eiweißdurchlässigkeit der Kapillarwand,
- verminderter Lymphtransport.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz wirkt sich in erster Linie die Erhöhung des Venendrucks proportional auf den Filtrationsdruck der kapillaren Strombahn, dort vornehmlich an den abhängigen Partien, aus. Die Steigerung des intrahepatischen Kapillardrucks führt zu Aszitesbildung, diejenige im Thoraxraum zu Flüssigkeitsansammlung in den Pleurahöhlen, vorwiegend rechts.

Extrazelluläre Flüssigkeitsvolumina

Die klassische Auffassung des kardialen Ödems geht dahin, dass die frei verschiebliche interstitielle Flüssigkeit wie auch das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen vergrößert sind. Die extrazelluläre Flüssigkeit besteht erstens aus dem Plasmavolumen, zweitens aus der interstitiellen Flüssigkeit und drittens aus dem Lymphvolumen. Die Vergrößerung des Plasmavolumens und des Lymphvolumens tritt beim kardialen Ödem gegenüber der Erhöhung des Volumens der interstitiellen Flüssigkeit zurück.

Intrazelluläres Flüssigkeitsvolumen

Aus Untersuchungen über die intrazelluläre Wasser- und Elektrolytbilanz kann man entnehmen, dass an den Wasser- und Mineralstoffwechselstörungen des kardialen Ödems auch der intrazelluläre Raum beteiligt ist. Im Stadium der Ödembildung finden sich übereinstimmend auch eine Zunahme des intrazellulären Flüssigkeitsvolumens und eine Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration. Beide Veränderungen kehren sich im Stadium der Ödemausschwemmung um.

Renale Salz- und Wasserretention

Im Stadium der Ödembildung besteht eine positive Bilanz für das ödembildende Material, nämlich für Wasser und Elektrolyte (vorwiegend für Natrium und Chlorid), und zwar als Folge einer verminderten Natriumausscheidung der Niere.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz ist die Nierendurchblutung und im geringen Maße auch die Menge des Glomerulumfiltrates erniedrigt, was unter körperlicher Belastung verstärkt in Erscheinung tritt. Allerdings gehen das Ausmaß der renalen Natriumretention, der Verminderung des Glomerulumfiltrates und der vermehrten Nierendurchblutung nicht immer parallel, was zusätzlich eine gesteigerte tubuläre Natriumrückresorption zwingend nahe legt.

Für die gesteigerte tubuläre Rückresorption von Natrium sind mehrere Faktoren im Spiel:

- verminderte mittlere Durchflusszeit im Nierentubulus mit gesteigerter fraktioneller Rückresorption,

- Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks in der peritubulären Flüssigkeit,
- verminderte Markdurchblutung mit Erhöhung des Konzentrationsgradienten im Gegenstromprinzip von der Nierenbasis zur Papillenspitze hin mit sekundärem Anstieg der osmotischen Endharnkonzentration,
- gesteigerte Aktivität des antidiuretischen Hormons und der Katecholamine,
- intrarenale Wirkung von Angiotensin II,
- möglicherweise eine Mitwirkung der Prostaglandine E₂ und A₂,
- wichtig: die Auswirkung eines vornehmlich unter körperlicher Belastung bzw. im Stadium der Ruheinsuffizienz stimulierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit den Auswirkungen eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Antidiuretisches Hormon (ADH)

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind theoretisch supprimierte ADH-Spiegel zu erwarten. In der Tat finden sich aber häufig normale oder gering bis mäßig erhöhte Plasma-ADH-Spiegel.

Diese Erhöhung der ADH-Spiegel dürfte, zumindest teilweise, das Unvermögen mancher Patienten erklären, vermehrt Flüssigkeit auszuschleiden, so dass die bekannte Verdünnungshyposmolarität entsteht oder unterhalten wird. Der Befund dieser inadäquaten Höhe des ADH-Spiegels ist mit der Reset-Osmostat-Theorie vereinbar, die eine Sensitivitätsänderung der Osmorezeptoren annimmt.

Natriuretische Peptide

Die Charakterisierung der beiden natriuretischen Peptide ANP (atriales natriuretisches Peptid) und BNP (natriuretisches Peptid Typ B) etablierte das Dogma des Herzens als endokrines Organ. Wegweisend dabei waren Versuche, bei denen die Infusion von Vorhofextrakten in Ratten zu einer raschen Natriurese und Diurese verbunden mit einer Vasodilatation führten. Als auslösende Substanz wurde ANP identifiziert.

Die beiden Peptidhormone ANP und BNP werden als länger-kettige Vorstufen synthetisiert (Prä-pro-ANP/BNP) und durch proteolytische Spaltung modifiziert. In den Blutkreislauf werden die biologisch aktiven Hormone ANP und BNP (28 bzw. 32 Aminosäuren umfassend) sowie die länger-kettigen aminoterminalen Abschnitte (NT-pro-ANP/BNP) des Pro-Hormons freigesetzt. Freisetzungsschritt für ANP und BNP ist neben einer direkten Aktivierung durch Hormone wie Endothelin, Vasopressin und Katecholamine eine Dehnung der Myozyten. Die Regulation der ANP-Sekretion erfolgt auf der Ebene der Freisetzung aus Speichergranula, die unter physiologischen Bedingungen vorwiegend in atrialen Myozyten zu finden sind. BNP wird unter physiologischen Bedingungen nur gering sezerniert. Bei Aktivierung kommt es ähnlich einer »Akuten-Phase-Reaktion« zu einer Steigerung der BNP-Genexpression und darüber zu einer erhöhten Sekretion, die führend im linksventrikulären Myokard stattfindet. Der Name BNP resultiert aus dem erstmaligen Nachweis des Peptides in Schweinehirnen. Aufgrund des Syntheseortes im Herzen korrelieren die ANP-Plasmaspiegel führend mit der atrialen Wandspannung und damit dem intravasalen Volumen, während die BNP-Spiegel mit dem linksventrikulären Druck und Volumen und damit indirekt mit der linksventrikulären Funktion assoziiert sind.

Die biologischen Effekte der natriuretischen Peptide werden über die membranständigen Typ-A- und -B-Rezeptoren mit dem

Second-messenger-cGMP vermittelt. ANP und BNP führen neben den renalen Effekten wie Natriurese und Diurese zu einer Inhibition des zentralen und peripheren sympathischen Nervensystems sowie der Renin-Angiotensin-Achse an mehreren Angriffspunkten. Über eine Relaxierung an vaskulären glatten Muskelzellen kommt es zur Senkung von Vor- und Nachlast. Daneben weisen die natriuretischen Peptide antiproliferative und antifibrotische Effekte auf und beeinflussen so das kardiale und vaskuläre Remodeling günstig. Das heute bekannte Wirkungsspektrum der natriuretischen Peptide geht weit über die initial beschriebene Blutdruck- und Flüssigkeitsregulation hinaus. Der Abbau der natriuretischen Peptide erfolgt über spezielle Clearencezeptoren (Typ C) sowie über membranständige neutrale Endopeptidasen.

Neben ANP und BNP sind noch das natriuretische Peptid Typ C und Urodilatin als Vertreter der natriuretischen Peptide bekannt. Diese wirken lokal im zentralen Nervensystem, an Gefäßen und in der Niere und haben soweit bekannt keinen Einfluss auf systemische Regulationsprozesse.

5.3 Klinik und Symptomatologie der chronischen Herzinsuffizienz

Die Symptome der Herzinsuffizienz sind vielfältig, sie reichen von körperlicher Schwäche bis zu Ödemen und Organversagen. Die pathophysiologischen Ursachen dieser Symptome sind ebenfalls oft unterschiedlich. Im Folgenden soll auf einige übliche Begriffe eingegangen werden.

5.3.1 Vorwärts- und Rückwärtsversagen

Das Pumpversagen des Herzens ist dadurch charakterisiert, dass das Herz entweder zu wenig Blut in die arterielle Strombahn auswirft (Vorwärtsversagen) oder dass es dem venösen Zustrom durch eine inadäquate Auswurfleistung nicht gerecht wird und dies zu Stauungssymptomen in dem zum betroffenen Ventrikel proximal befindlichen Kreislaufsystem führt (Rückwärtsversagen).

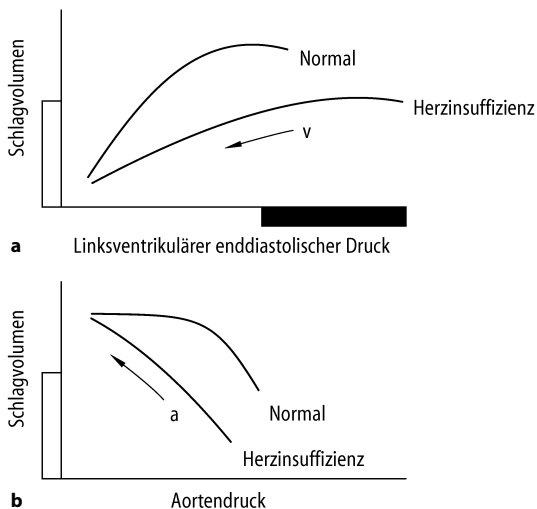
Eine sich manifestierende Herzinsuffizienz kann durch beide klinische Erscheinungsbilder auffallen. Das Rückwärtsversagen führt dazu, dass in den Vorhöfen Druck und Volumen ansteigen und sich dieser Rückstau bis in die pulmonale Strombahn (beim linken Ventrikel) oder in die venöse Strombahn (beim rechten Ventrikel) fortsetzt.

Vorwärtsversagen

Das Vorwärtsversagen bedeutet, dass durch eine insuffiziente Pumpleistung zu wenig Blut in das arterielle Gefäßsystem ausgeworfen wird.

- Im Vordergrund stehen beim Vorwärtsversagen ein niedriger Druck und die akuten Folgen einer verminderten Organperfusion wie Schwäche, prärenales Nierenversagen, periphere Zyanose und Symptome einer zerebralen Minderdurchblutung.

Natürlich kommt es auch hier durch die komplexen kompensatorischen Vorgänge in späteren Stadien zu einer Natrium- und Wasserretention mit der Ausbildung von entsprechenden Symptomen. Ebenso wie beim Rückwärtsversagen des Herzens, wo es nach längerem Bestehen ebenfalls zu einer Verminderung der Herzauswurfleistung kommt, führt auch das Vorwärtsversagen



■ **Abb. 5.12a,b.** Beziehung zwischen Schlagvolumen und linksventrikulärem enddiastolischem Druck (a) und zwischen Schlagvolumen und Aortendruck (b). Die Situation des Vorwärtsversagens (Unterperfusion) und des Rückwärtsversagens (Stauung) sind durch offene bzw. gefüllte Flächen gekennzeichnet. Kommt es bei Herzinsuffizienz zu einer inadäquaten Steigerung des enddiastolischen Druckes (Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus), können Stauungssymptome im Sinne eines Rückwärtsversagens auftreten. Wird der enddiastolische Druck (z. B. durch Volumenentzug) inadäquat gesenkt, so kommt es zu einer Abnahme des Schlagvolumens und zu einer Unterperfusion lebenswichtiger Organe (Vorwärtsversagen). Als Folge der Abnahme des Schlagvolumens (Vorwärtsversagen) sinkt der Aortendruck (b). Beim Rückwärtsversagen ist es das therapeutische Ziel, die enddiastolischen Drücke zu reduzieren (v →). Beim Vorwärtsversagen muss das Schlagvolumen durch eine Kontraktilitätssteigerung oder durch eine Erhöhung der Füllungsdrücke (wenn möglich) erhöht werden (a →). □ Unterperfusion; ■ Stauung

bei längerem Bestehen zu Symptomen der Stauung, die denen des Rückwärtsversagens sehr ähnlich sein können.

Die Therapie des Vorwärtsversagens wäre demnach eine arterielle Nachlastsenkung (wenn dies der Blutdruck erlaubt) oder eine Stimulation der Kontraktionskraft, z. B. durch positiv-inotropen Substanzen. Veränderungen der Hämodynamik sowie die möglichen therapeutischen Eingriffe sind in ■ Abb. 5.12 zusammengefasst.

Rückwärtsversagen

Beim Rückwärtsversagen kommt es durch Überdehnung der Ventrikelmuskulatur bei erhöhten diastolischen Drücken zu einer Filtration von Flüssigkeit in den interstitiellen Raum und einer Manifestierung von Stauungssymptomen (Lungenödem bei Linksherzinsuffizienz; Stauungsleber, periphere Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse bei vorwiegender Rechtsherzinsuffizienz). Dementsprechend sind eine Dilatation der Kapazitätsgefäße oder ein Flüssigkeitsentzug durch z. B. Diuretika therapeutisch geeignete Maßnahmen.

5.3.2 Systolische und diastolische Herzinsuffizienz

Eine Herzinsuffizienz kann auf einer Pumpenfunktionsstörung oder einer Füllungsstörung des Herzens beruhen. Die systolische Herzinsuffizienz basiert auf einer eingeschränkten Auswurf-

leistung und Dilatation des Herzens. Bei der mehr diastolischen Herzinsuffizienz ist die Pumpfunktion des Herzens weniger gestört (häufig normale Auswurfleistung), dafür sind die Ventrikelwände hypertrophiert und steif. Das resultiert in einer besonders ausgeprägten Erhöhung der diastolischen (Füllungs)-Drücke.

Während die systolische Herzinsuffizienz zu einem Vorwärtsversagen neigt, ist bei der diastolischen Herzinsuffizienz das sog. Rückwärtsversagen häufiger.

- Oft kommt es zu einer Kombination von systolischer und diastolischer Dysfunktion bei Herzinsuffizienz. Dies erklärt meist die Kombination der Symptome des Rückwärts- und Vorwärtsversagens.

5.3.3 Low-output- und High-output-Herzinsuffizienz

Die häufigste Form der Herzinsuffizienz ist sicherlich eine Verminderung der Herzauswurfleistung, die die Deckung des peripheren Bedarfs nicht sicherstellen kann. Die eher seltene Form der sog. High-output-Herzinsuffizienz beschreibt die Situation eines gesteigerten peripheren Bedarfs durch eine Änderung der Stoffwechselaktivität sowie eine gesteigerte periphere Zirkulation durch arteriovenöse Shunts in der Körperperipherie.

Dies kann dazu führen, dass das Herz über eine Erhöhung der Herzauswurfleistung den Blutdruck nicht mehr aufrechterhalten kann. Die häufigere Form der Low-output-Herzinsuffizienz ist in ihrem Verlauf und ihrer Symptomatik durch die neurohumoralen Gegenregulationsmechanismen bestimmt. Das bedeutet, die Peripherie ist kühl, blass und eher kalt schweißig.

- Beim High-output-Versagen, das bei der Thyreotoxikose, der Paget-Erkrankung, bei Anämie, Beriberi-Erkrankung, Leberzirrhose, Sepsis und gelegentlich auch bei Schwangerschaft vorkommt, findet sich eine warme Peripherie.

5.3.4 Akute und chronische Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz entsteht häufig durch ausgedehnte Myokardinfarkte, durch Rhythmusstörungen und durch akut auftretende hypertensive Krisen bei einer vorbestehenden eingeschränkten kardialen Auswurfreserve.

Auch eine chronische Herzinsuffizienz kann akut dekomensieren und ein ähnliches klinisches Bild wie die akute Herzinsuffizienz aufweisen.

Insofern ist die akute Herzinsuffizienz von der akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz häufig nicht zu unterscheiden. Eine akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz wird wie eine akute Herzinsuffizienz behandelt.

Ursachen, die zu einer akuten Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz führen können, sind:

- nicht ausreichend behandelte Hypertonie,
- Absetzen von benötigten Medikamenten (Diuretika),
- zusätzliche Infekte (z. B. Pneumonie),
- pulmonale Embolie,
- Myokarditis,
- Vaskulitis (Lupus erythematoses etc.),

- akute Ischämie,
- Rhythmusstörungen (Tachyarrhythmie),
- Viskositätsänderungen,
- Überwässerung bei Niereninsuffizienz,
- Anämie, Blutungen,
- zusätzliche Therapie mit NSAR.

5.3.5 Klassifikationskriterien (revidierte NYHA-Klassifikation)

Die Symptomatologie und der klinische Verlauf der Herzinsuffizienz sind von Art und Ausmaß des Grundleidens sowie durch den klinischen Schweregrad und das evtl. Auftreten von Komplikationen (Thromboembolien, Lungenödeme, zerebrovaskuläre Insulte, Infektionen, Herzrhythmusstörungen) bestimmt.

Die Schweregrade der funktionellen Leistungseinschränkung werden nach der revidierten Fassung der New York Heart Association wie folgt unterteilt (► Übersicht 5.5):

Die Einschätzung wird nach wie vor in die Stadien I–IV eingeteilt, jedes Stadium kann durch eine weitere Angabe der objektiven Diagnostik (A–D) präzisiert werden.

Ein Patient, der eine geringgradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit besitzt (Klasse II) und der eine hochgradige Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion mit linksventrikulärer Dilatation (die ventrikulographisch oder echokardiographisch objektiviert wurde) besitzt, wäre so nach der neuen Klassifikation als NYHA funktionelle Klasse II, objektive Einschätzung D einzuordnen.

Übersicht 5.5. Revidierte NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz

- a) Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
- b) Patienten mit Herzerkrankungen und leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
- c) Patienten mit Herzerkrankungen und höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
- d) Patienten mit Herzerkrankung. Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe

Darüber hinaus wurde eine Stadieneinteilung unter stärkerer Berücksichtigung der Entstehung und der Progression der Herzinsuffizienz vorgeschlagen (► Übersicht 5.6). Diese Einteilung hebt zudem die steigende Bedeutung der Prävention, die bereits beim Risikopatienten eingeleitet werden sollte, hervor.

Übersicht 5.6. Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung der Progression der Erkrankung

- **Stadium A**
Patienten mit hohem Risiko (z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus), eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind. Diese Patienten haben keine strukturelle oder funktionelle Störung des Perikards, Myokards oder der Herzklappen und hatten noch nie Herzinsuffizienzzeichen oder Symptome.
- **Stadium B**
Patienten, die eine strukturelle Herzerkrankung entwickelt haben, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist, aber bisher noch zu keinen Herzinsuffizienzzeichen oder Symptomen geführt hat.
- **Stadium C**
Patienten, die Herzinsuffizienzsymptome haben oder hatten, die durch eine zugrunde liegende strukturelle Herzerkrankung verursacht werden/wurden (entspricht NYHA-Klasse I-III).
- **Stadium D**
Patienten mit fortgeschrittener struktureller Herzerkrankung und schweren Herzinsuffizienzsymptomen in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (Patienten, die spezieller Interventionen bedürfen; entspricht NYHA-Klasse IV).

5.4 Diagnose und Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz

5.4.1 Grundlagen der Diagnostik

Wegen der zahlreichen auslösenden Faktoren und der individuellen Vielseitigkeit von Manifestation und differenzialtherapeutischen Konsequenzen erfordert die eingehende Diagnostik des Syndroms Herzinsuffizienz eine genaue Kenntnis der zugrunde liegenden Ursachen.

5.4.2 Nachweis- und Ausschlussdiagnostik

Die Diagnosestellung stützt sich auf eine Nachweisdiagnostik und eine Ausschlussdiagnostik anderer Erkrankungen. Nur so lässt sich der diagnostische Aufwand in Grenzen halten.

Ausschlussdiagnostik. Es müssen Erkrankungen ausgeschlossen werden, die zur Stauungssymptomatik, Natrium- und Wasserretention führen, wie Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen, venöse Abflussstörungen, Veränderungen der Kapillarpermeabilität, Veränderungen der Blutzusammensetzung (z. B. Hypoproteinämie), zur Luftnot führende Lungenerkrankungen oder Niereninsuffizienz.

Nachweisdiagnostik. Anamnese, klinische und technische Untersuchungen haben das Ziel, die den klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz zugrunde liegenden Herzerkrankungen zu charakterisieren. Eine Herzinsuffizienz auslösende und aggravie-

rende Veränderungen anderer Organsysteme müssen erkannt werden.

Myokardiale Ursachen

Primär myokardiale Ursachen sind eine Dysfunktion des linken und rechten Ventrikels, z. B. durch eine Myokarditis, eine koronare Herzkrankheit oder chronische Drucküberlastungen (Hochdruckherz oder Cor pulmonale). Die letztgenannten Ursachen führen zu der klassischen sekundären Herzinsuffizienz, die aufgrund von Veränderungen der nachgeschalteten Strombahn zustande kommt. Die hierbei entstehende Dysfunktion des linken Ventrikels kann sich im Sinne einer systolischen Dysfunktion, aber auch im Sinne einer diastolischen Funktionseinschränkung manifestieren.

Als häufigste kardiale Ursachen einer diastolischen Dysfunktion gelten die Myokardhypertrophie bei der idiopathischen hypertrophischen Kardiomyopathie, die sekundäre Hypertrophie bei Hochdruckherz, die kompensatorische Hypertrophie verbliebener Herzmuskelzellen oder eine Hypertrophie bei der koronaren Herzkrankheit mit zusätzlicher Myokardfibrosierung.

Außerdem finden sich in dieser Gruppe infiltrative Kardiomyopathien wie u. a. die Amyloidose, Glykogenspeicherkrankheiten oder Morbus Fabry. Da ca. 30–40% aller Patienten mit Herzinsuffizienz an einer diastolischen Dysfunktion leiden, muss die Differenzialdiagnostik das Wesen der zugrunde liegenden ventrikulären Dysfunktion aufdecken können.

Nichtmyokardiale Ursachen

Kardiale Erkrankungen ohne myokardiale Ursache erfassen in der Regel alle angeborenen und erworbenen Vitien, wobei z. B. die Aortenstenose als einer der häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz sekundär auch das Myokard mitbeeinträchtigen kann. Eine Herzinsuffizienz, beruhend auf einer extramyokardialen Ursache, beinhaltet auch Perikarderkrankungen, insbesondere die Pericarditis constrictiva. Hier liegt häufig eine diastolische Funktionsstörung vor.

Extrakardiale Erkrankungen

Extrakardiale Erkrankungen, die zur Manifestation der sekundären Herzinsuffizienz bei kardialen Erkrankungen oder bei primärer Myokardinsuffizienz beitragen können, sind beispielsweise arteriovenöse Fisteln, die zur Manifestation der eher selteneren High-output-Herzinsuffizienz beitragen können. Ebenso kann eine arterielle Hypertonie über die Druckbelastung des linken Ventrikels zu einer Dekompensation mit Manifestation der

Myokardinsuffizienz führen. Eine Rechtsherzinsuffizienz kann durch zusätzliche Lungenembolien oder Hypoxämien verstärkt oder manifest werden.

5.4.3 Differenzialdiagnostik

Zusätzlich zu den in **Abb. 5.13** aufgeführten differenzialdiagnostischen Aspekten des Syndroms der chronischen Herzinsuffizienz sind Faktoren zu nennen, die eine akute Herzinsuffizienz oder die akute Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz herbeiführen können. Hierzu zählt insbesondere der akute Myokardinfarkt.

5.4.4 Diagnostische Verfahren

Zur Abklärung der Herzinsuffizienz sind geeignet:

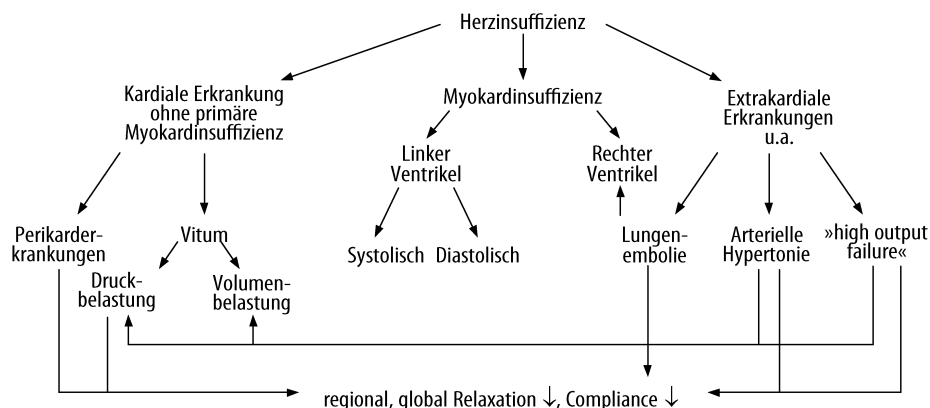
- Anamnese,
- körperliche Untersuchung, Auskultationsbefunde,
- EKG,
- Labor,
- Echokardiographie mit Dopplerechokardiographie,
- Thoraxröntgenuntersuchung,
- Belastungsuntersuchungen,
- Herzkatheteruntersuchung,
- Myokardbiopsie,
- Computertomographie/ Kernspintomographie,
- nuklearmedizinische Verfahren.

Anamnese

Meistens gibt die Anamnese des herzinsuffizienten Patienten bereits die wesentlichen Hinweise auf Ursachen, klinischen Schweregrad und Prognose.

- 🔍 Bei Erwachsenen, insbesondere des höheren Lebensalters, ist die Hochdruckkrankheit und die koronare Herzkrankheit als häufigste Vorerkrankung der chronischen Herzinsuffizienz anzusehen.

Dementsprechend lassen sich praktisch immer die typischen Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, familiäre Belastung oder Übergewicht) auch bei der dann später auftretenden chronischen Herzinsuffizienz erheben.



■ **Abb. 5.13.** Differenzialdiagnostik der Ursachen des heterogenen Syndroms Herzinsuffizienz

Der Schweregrad der koronaren Herzkrankheit muss nach den Kriterien der New York Heart Association erfragt und beurteilt werden. Die genauere Klassifizierung hat nach heutigem Stand mit der Angabe der objektiven diagnostischen Hinweise auf eine Herz-Kreislauf-Dysfunktion zu erfolgen.

Eines der Leitsymptome, die **Dyspnoe**, bedarf der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von nichtkardialen Erkrankungen, insbesondere der obstruktiven Bronchopneumopathie oder von restriktiven Ventilationsstörungen.

Weitere Symptome der Herzinsuffizienz können (neben der Angina pectoris bei ischämischer Genese) sein: Hustenreiz, Völlegefühl, Meteorismus und Ödembildung als Zeichen des links- und rechtsventrikulären Rückwärtsversagens sowie hypotone Beschwerden inklusive Schwindel als Zeichen des Vorwärtsversagens. Weitere unspezifische Zeichen sind Nykturie, Orthopnoe und Schlaflosigkeit. Die allgemeine Häufung von Infekten (auch Nagelmykosen) kann auf eine allgemeine Immunschwäche bei höhergradiger Herzinsuffizienz und niedrigem Herzzeitvolumen hinweisen.

Körperliche Untersuchung und Auskultation

Periphere Zyanose, arterielle Hypotonie, feuchte pulmonale Rasselgeräusche, Tachypnoe, Halsvenenstauung, Aszites, Pleuraergüsse und periphere Ödeme können als mögliche Zeichen einer Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz gewertet werden.

Die kardiale Auskultation kann einen 3. oder 4. Herzton aufweisen. Der früh diastolische 3. Herzton ist Kennzeichen des dilatierten, kontraktionsgestörten Ventrikels mit vergrößerten diastolischen Volumina. Er kann außerdem bei hochgradiger sekundärer Mitralinsuffizienz oder bei pathologischer Dehnbarkeit (Compliance) des linken Ventrikels protodiastolisch mit seinem dumpfen Klangcharakter auftreten. Der präsysstolische 4. Herzton ist für eine kontraktile Beanspruchung des Vorhofs kennzeichnend. Sie tritt dann auf, wenn im Rahmen einer arteriellen Hypertonie, einer Aortenstenose oder einer myokardialen Ischämie die linksventrikuläre Füllung erschwert wird und der Vorhof vermehrt Kraft aufbringen muss, um den Ventrikel diastolisch ausreichend mit Blut zu füllen.

Rechtsseitig kann der 4. Herzton im Rahmen einer Pulmonalstenose oder einer pulmonalen Hypertonie auftreten. Weitere vitiumtypische Herzgeräusche können auf eine spezifische Ursache der Herzinsuffizienz hinweisen.

- Eine degenerative Aortenstenose im höheren Lebensalter ist in der Regel auskultierbar. Es ist aber darauf zu achten, dass diese bei sinkender Auswurfleistung des linken Ventrikels sehr leise oder kaum noch hörbar sein kann.

Bei der Inspektion kann ein systolischer Venenpuls zusammen mit einer palpablen Leberpulsation auf eine zusätzliche, meist relative Trikuspidalinsuffizienz hinweisen. Auskultatorisch findet man hier ein leises Systolikum am rechten unteren Sternalrand.

Bei Kompressionen der Leber tritt ein hepatojugularer Reflux mit sichtbarer praller Füllung der Jugularvenen auf. Auf eine beginnende Dekompensation weisen vorwiegend basale feuchte Rasselgeräusche hin. Eine bronchospastische Komponente mit verlängertem Expirium und giemenden Rasselgeräuschen ist beim Asthma cardiale die Regel. Der Stauungserguss des Pleuraraumes ist meist auf der rechten Seite beschrieben, tritt nach neueren Untersuchungen aber auf beiden Seiten gleich häufig auf.

Elektrokardiogramm Ruhe-EKG

Das EKG lässt bei der chronischen Herzinsuffizienz häufig keine spezifischen Veränderungen erkennen. Gelegentlich kann es trotzdem erste Hinweise auf die Genese einer Herzinsuffizienz geben. Wegweisend sind insbesondere das Vorliegen von Infarkt-narben oder bleibenden ST-Hebungen als Zeichen einer Aneurysmabildung.

Repolarisationsstörungen weisen außerdem auf eine chronische Ischämie des Herzens hin. Elektrokardiographische Zeichen einer ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie (Sokolow-Index, Lewis-Index) machen das Vorliegen einer ausgeprägten linksventrikulären Hypertrophie beim Hypertonikerherzen und bei der Aortenstenose wahrscheinlich.

Ein Linksschenkelblock ist immer Ausdruck einer morphologischen Myokarderkrankung und kann als unspezifisches Zeichen einer linksventrikulären Schädigung angesehen werden. Zeichen der Rechtsherzbelastung (pathologischer Rechtslagetyp, kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock) deuten auf das Vorliegen eines Cor pulmonale. Von größerer Wichtigkeit ist das EKG in der Diagnostik einer rhythmogenen Herzinsuffizienz, z. B. bei AV-Block III. Grades mit langsamem Ersatzrhythmus, bei ausgeprägter Tachyarrhythmia absoluta oder auch bei Kammertachykardien.

Langzeit-EKG-Registrierung

Zur primären Diagnostik einer chronischen Herzinsuffizienz ist die Langzeit-EKG-Registrierung nicht hilfreich. Sie kann jedoch Aufschluss über Häufigkeit und Dauer atrialer wie auch ventrikulärer Arrhythmien geben. Eine Langzeit-EKG-Registrierung sollte jedoch nur bei Patienten mit einer entsprechenden Symptomatik durchgeführt werden. Eine routinemäßige Durchführung von Langzeit-EKG-Registrierungen ist nicht sinnvoll, da sich aus der Aufzeichnung asymptotischer ventrikulärer Arrhythmien keine spezifische antiarrhythmische Therapie ableitet.

Labor

Laborchemische Basisdiagnostik

Bei jedem Patienten mit Herzinsuffizienz sollte eine laborchemische Basisdiagnostik mit Bestimmung der Serumelektrolyte, der Retentionswerte, eines Blutbildes, der Leberfunktionsparameter und eines Urinstatus erfolgen (► Übersicht 5.7). Bei unbehandeltem und milder Herzinsuffizienz sind die Nierenfunktionswerte und Serumelektrolyte meist normal. Bei schwerer Herzinsuffizienz kommt es durch eine intensivierte Diuretikatherapie und eine renale Minderperfusion oft zu einer Erhöhung der Retentionswerte. Zudem findet sich unter Diuretikagabe häufig eine Hypokaliämie, was wegen einer erhöhten Anfälligkeit für potentiell maligne ventrikuläre Rhythmusstörung von wesentlicher klinischer Relevanz ist.

Eine Hyponatriämie, ebenfalls Zeichen der schweren Herzinsuffizienz, ist mit einer schlechten Prognose behaftet. Steigt der zentrale Venendruck über 10 mmHg an und fällt der Herzindex unter 1,5 l/min/m² ab, resultiert durch eine hepatische Stauung eine Erhöhung der Leberparameter (AP, -GT, GOT, GPT, LDH, Bilirubin). Eine Anämie kann primär Ursache für eine Leistungsminderung und Dyspnoe sein. Häufig findet sich jedoch auch bei schwerster Herzinsuffizienz begleitend zur kardialen Funktionsstörung ein verminderter Hämoglobin- und Hämatokritwert, was zu einer Verschlechterung der Symptomatik beitragen kann und einen unabhängigen Risikofaktor für eine erhöhte Letalität

darstellt. Eine Polyglobulie kann auf eine pulmonale Funktionsstörung oder ein zyanotisches Vitium hinweisen.

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung hypalbuminischer, onkotischer Ödeme, wie sie bei der Leberzirrhose, dem nephrotischen Syndrom oder der exudativen Enteropathie auftreten, ist eine Serumalbuminbestimmung sinnvoll. Darüber hinaus sollte bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern die Schilddrüsenfunktion kontrolliert werden, da sich hierdurch eine Hyperthyreose manifestieren kann. Auch eine Hypothyreose kann selten Ursache einer Herzinsuffizienz sein.

Übersicht 5.7. Wesentliche Labordiagnostik bei der Herzinsuffizienz

Basisparameter

- Serum-Natrium/-Kalium
- Serum-Kreatinin, Harnstoff
- Blutbild
- Leberparameter
- Serum-Glukose
- Urinstatus

Spezielle Parameter

- Natriuretische Peptide (z. B. BNP)
- Schilddrüsenfunktion
- Troponin T
- C-reaktives Protein
- Serumlipide
- Ferritin, Transferrin
- Albumin
- weitere

Biomarker

Eine Vielzahl verschiedener Risiko- und Biomarker werden bei der Herzinsuffizienz eingesetzt. Hiervon haben die natriuretischen Peptide derzeit die größte klinische Bedeutung. Die meiste Erfahrung besteht für das B-type natriuretic peptide (BNP) und N-terminale proBNP (NT-proBNP). Es handelt sich um neuroendokrine Hormone, die hauptsächlich vom linken und rechten Ventrikel als Antwort auf eine Volumen- oder Druckbelastung ausgeschüttet werden.

Es besteht eine gute Korrelation zwischen BNP und hämodynamischen Parametern der linksventrikulären Funktion wie dem linksventrikulär enddiastolischen Druck, pulmonalkapillären Verschlussdruck und der Ejektionsfraktion. Eine Erhöhung der BNP-Spiegel findet sich sowohl bei systolischer wie auch diastolischer Herzinsuffizienz, kann jedoch nicht zur Differenzierung beider Funktionsstörungen herangezogen werden. BNP-Werte korrelieren gut mit der Prognose der chronischen Herzinsuffizienz zu. Wegen meist fehlender therapeutischer Konsequenzen sollte BNP jedoch nicht routinemäßig zur Prognoseabschätzung bestimmt werden.

Bei der Bestimmung von BNP sind mögliche Einflussfaktoren zu berücksichtigen. So steigt das BNP zum Beispiel mit dem Alter, aber auch bei jeder Situation einer Hypervolämie und bei einer Reihe pulmonaler Erkrankungen (► Übersicht 5.8). Aufgrund der verschiedenen Einflussfaktoren hat BNP in einem unselektierten Krankenkollektiv einen geringen positiv prädiktiven Wert. Eine BNP-Bestimmung sollte nicht zum allgemeinen Screening eingesetzt werden.

Übersicht 5.8. Potenzielle Ursachen einer Erhöhung von natriuretischen Peptiden

Kardiale Ursachen

- Herzinsuffizienz
- Diastolische Dysfunktion
- Akutes Koronarsyndrom
- Arterielle Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie
- Herzklappenerkrankungen (Aortenstenose, Mitralinsuffizienz)
- Vorhofflimmern
- Entzündliche Herzerkrankungen: Endokarditis, Myokarditis

Nicht-kardiale Ursachen

- Alter
- Weibliches Geschlecht
- Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose mit Aszites
- Anämie
- Rechtsherzbelastung bei akuter Lungenembolie, pulmonal-arterieller Hypertonie oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Sepsis
- Endokrine Erkrankungen: z. B. Hyperthyreose, Morbus Cushing, Hyperaldosteronismus
- Zentrale Erkrankungen: z. B. intrazerebrale Blutung

BNP/NT-proBNP kann jedoch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von unklarer akuter Dyspnoe auf dem Boden einer kardialen Erkrankung oder einer exazerbierten Lungenfunktionsstörung hilfreich sein. In der Hausarztpraxis ist der negativ prädiktive Wert (Ausschluss einer Herzinsuffizienz) hoch, bei eingeschränkter positiver Aussagekraft (richtige Diagnose einer Herzinsuffizienz). Biomarker müssen immer im Zusammenhang mit anderen Befunden und der klinischen Untersuchung bewertet werden.

Bei einigen Patienten ist die BNP-Bestimmung zur Verlaufskontrolle sinnvoll. Bisher liegen jedoch keine Daten vor, die eine entsprechend der BNP-Werte unterstützte. Eine Biomarker-gesteuerte Therapie-/Dosisanpassung bei der chronischen Herzinsuffizienz ist zurzeit aber nicht gerechtfertigt. Patienten sollten unabhängig von BNP-Werten entsprechend der aktuellen Leitlinien unter Berücksichtigung der Zieldosis mit lebensverlängernden Medikamenten behandelt werden.

Neuroendokrine Marker

Die Bestimmung weiterer neuroendokriner Parameter zur Diagnostik und Prognoseabschätzung individueller Patienten mit Herzinsuffizienz ist in der Routine nicht sinnvoll. Es gibt zwar keinen Zweifel über die Relevanz verschiedener neuroendokriner Faktoren für die Progression und Pathogenese der Herzinsuffizienz. So finden sich mit zunehmendem Herzinsuffizienzschweregrad eine Erhöhung von Noradrenalin, Renin, Angiotensin II, Aldosteron, Endothelin I und anderen Mediatoren. Beim einzelnen Patienten sind die Werte jedoch oft inakkurat und werden in komplexer Weise durch eine Behandlung mit Diuretika, ACE-Hemmern und Betablockern moduliert.

Echokardiographie und Dopplerechokardiographie

Die wichtigste Untersuchung in der differenzialdiagnostischen Abklärung der Herzinsuffizienz sind die Echokardiographie und die Dopplerechokardiographie. Sie erlauben Aussagen über die Morphologie und Funktion des Herzens und ermöglichen so die ätiologische Abklärung valvulärer, myokardialer oder perikardialer Ursachen.

Ein einfaches Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität ist die Verkürzungsfraktion, die in der M-Mode-Echokardiographie gemessen werden kann [Normalwert >30%; Verkürzungsfraktion $FS = (\text{enddiastolischer Durchmesser} - \text{endsystolischer Durchmesser}) / \text{enddiastolischer Durchmesser}$]. Bei regionalen Wandbewegungsstörungen im Rahmen einer ischämischen Kardiomyopathie oder bei abgelaufenem Myokardinfarkt kann jedoch die Verkürzungsfraktion trotz erheblicher Kontraktionseinschränkung normal sein. Hier ist die planimetrische Bestimmung der Ejektionsfraktion nach der modifizierten Simpson Methode erforderlich, deren Validität jedoch auf einer akkuraten Endokarderkennung basiert.

Mit Hilfe der Dopplerechokardiographie können zudem begleitende oder ursächliche Klappenvitien erkannt und beurteilt werden. Besonders häufig finden sich bei ausgeprägter Ventrikeldilatation eine relative Mitralklappeninsuffizienz und Tricuspidalklappeninsuffizienz. Dopplerechokardiographisch kann über die Regurgitation an der Tricuspidalklappe der systolische pulmonalarterielle Druck abgeschätzt werden.

Darüber hinaus ist echokardiographisch meist die Diagnose einer **diastolischen Herzinsuffizienz** möglich. Wesentliche echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion sind die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT zwischen Aortenklappenschluss und Mitralklappenöffnung), das Verhältnis aus früher (E) und atrialer (A) Mitraleinstromgeschwindigkeit, die Dezellerationszeit (DZ) der E-Welle, das Verhältnis der systolischen und diastolischen Pulmonalvenenflußgeschwindigkeit sowie die reverse atriale Flußgeschwindigkeit im Pulmonalvenendoppler. Die Normalwerte sind altersabhängig. Dopplersonographisch findet sich bei der ersten Form der diastolischen Dysfunktion, der Relaxationsstörung, eine Umkehr des Verhältnisses der E- und A-Wellenflußgeschwindigkeit ($E/A < 1$) im Mitralklappen-

flußprofil. Tritt ein weiterer links-ventrikulärer und -atrialer Druckanstieg ein, resultiert eine Pseudonormalisierung des Mitralklappenflußprofils. Diese kann jedoch durch einen pathologisch erhöhten diastolischen Fluß im Pulmonalvenendopplerprofil ($S/D < 1$) sowie durch eine erhöhte reverse atriale Flußgeschwindigkeit ($>35 \text{ cm/s}$) diagnostiziert werden. Bei einigen Patienten lässt sich ein pseudonormales Mitralklappenflußprofil auch im Rahmen eines Valsalvamanövers demaskieren und durch den intermittierend verminderten venösen Rückfluß vorübergehend in das Bild einer Relaxationsstörung mit umgekehrtem E/A-Verhältnis überführen. Schließlich findet sich bei der schwersten Form der diastolischen Dysfunktion, der Restriktion, eine überhöhte E-Welle mit schneller Dezelleration (normal $>220 \text{ ms}$ im Alter 30-50 Jahre; $>280 \text{ ms}$ im Alter >50 Jahre) bei persistierend pathologischem Flußprofil in den Pulmonalvenen.

Bei Verfügbarkeit der Gewebedopplerechokardiographie kann zudem der linksventrikuläre diastolische Druck abgeschätzt werden: Ist zum Zeitpunkt der E-Welle der Quotient aus Mitralklappenflußgeschwindigkeit und Mitralklappenringbewegungsgeschwindigkeit $E/E' > 15$, so ist von einer diastolischen Druckerhöhung über 15 mmHg auszugehen (Abb. 5.14).

Gelegentlich findet sich bei herzinsuffizienten Patienten echokardiographisch ein Anhalt für seltene Ursachen der kardialen Dysfunktion wie eine Amyloidose oder kardiale Tumoren (z. B. in eine Herzklappe prolabierendes Vorhofmyxom).

Als nicht invasive Methode eignet sich die Echokardiographie hervorragend zur Verlaufskontrolle, wenn eine wesentliche symptomatische Veränderung auf eine Verbesserung oder Verschlechterung der kardialen Funktion hindeutet. Bei schlechten transthorakalen Schallbedingungen (z. B. Lungenemphysem) kann durch die transösophageale Echokardiographie oft eine bessere Bildqualität erzielt werden.

Thoraxröntgenuntersuchung

Seit guter Verfügbarkeit der Echokardiographie ist der Stellenwert einer Thoraxröntgenuntersuchung eingeschränkt. Röntgenologisch lassen sich eine pulmonale Stauung und manchmal typische Konstellationen für zugrunde liegende kardiale Erkrankungen erkennen. Ein vergrößertes Herz – einfach zu messen als Herz-Thorax-Quotient – spricht für eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion.

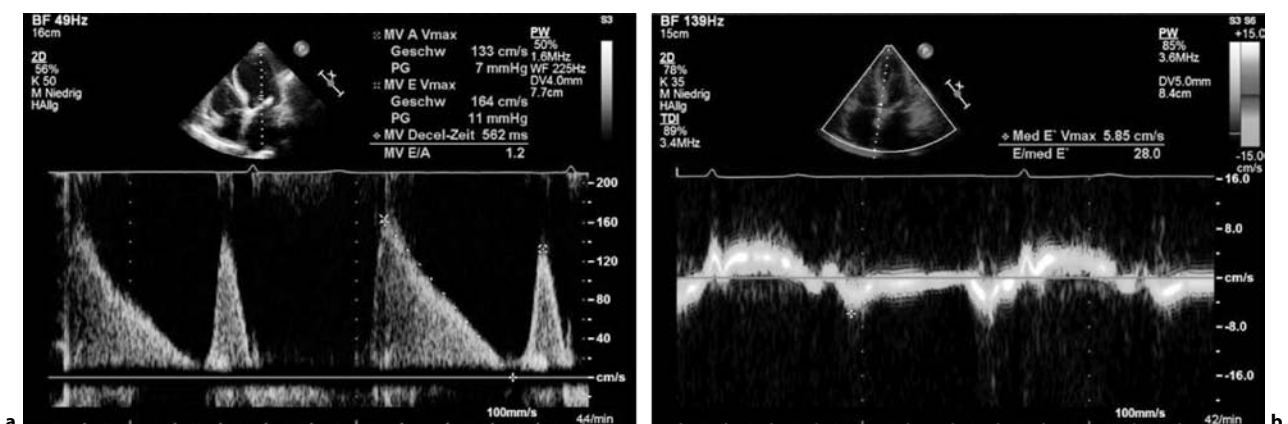


Abb. 5.14a,b. Doppler- bzw. Gewebedopplerechokardiographische Registrierungen der Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe und der Bewegungsgeschwindigkeit des Mitralklappenannulus. Die Registrierung erfolgte jeweils im apikalen 4-Kammer-Blick. Sämtliche Messungen

erfolgten im Sinusrhythmus. **a** Mitralklappenflußprofil bei Pseudonormalisierung: Die E-Welle ist größer als die A-Welle. **b** Demaskierung der Pseudonormalisierung durch zusätzlichen Gewebedoppler des Mitralklappenannulus mit resultierendem Quotienten $E/E' > 15$

- Ein normal großes Herz schließt eine Herzinsuffizienz nicht aus (geringe Sensitivität).

Belastungstests Ergometrie

In der klinischen Praxis hat die Ergometrie nur eine eingeschränkte Bedeutung für die Diagnose einer Herzinsuffizienz. Andererseits schließt ein normaler Belastungstest bei Patienten, die keine Herzinsuffizienzmedikation erhalten, eine Herzinsuffizienz weitgehend aus. Eine Bedeutung kommt der Ergometrie bei der chronischen Herzinsuffizienz zur Beurteilung der funktionellen Kapazität des Patienten und des Erfolges einer Behandlung zu. Idealerweise sollte ein Belastungstest individualisiert werden, so dass der Endpunkt nach etwa 8-12 min erreicht wird. Hierzu sind bei herzinsuffizienten Patienten oft nur sehr geringe Anstiege der Belastungsstufen erforderlich und möglich. Bei einigen schwerst herzinsuffizienten Patienten kann keine Ergometrie durchgeführt werden. Bei diesen Patienten hat sich der 6-min-Gehtest und die Beurteilung der dabei zurückgelegten Strecke als sinnvoll erwiesen.

Stressechokardiographie

Eine Stressechokardiographie durch körperliche oder pharmakologische Belastung kann bei der Detektion einer Ischämie als Ursache für eine reversible oder persistierende kardiale Dysfunktion herangezogen werden. Darüber hinaus kann mittels der Stressechokardiographie die Vitalität akinetischer Myokardareale überprüft werden. Eine graduelle Dobutamininfusion kann zur Beurteilung der kontraktilen Reserve herangezogen werden. Die Stressechokardiographie stellt jedoch kein Routineverfahren bei der Herzinsuffizienzdiagnostik dar.

Ergospirometrie

Die Sauerstoffaufnahme ist ein reproduzierbareres und aussagekräftigeres Maß für die Belastungstoleranz herzinsuffizienter Patienten als die Belastungszeit. Die Ergospirometrie hat sich zur Abschätzung der Prognose herzinsuffizienter Patienten bewährt. Eine maximale Sauerstoffaufnahme <10 ml/kg/min deutet auf ein sehr hohes Risiko hin, eine maximale Sauerstoffaufnahme >18 ml/kg/min hingegen findet sich bei Patienten mit niedrigem Risiko. Die Ergospirometrie wird als wesentlicher Parameter bei der Indikationsstellung zur Herztransplantation herangezogen. Darüber hinaus kann mittels Ergospirometrie eine Differenzierung zwischen einer primär kardialen oder pulmonalen Leistungslimitation erfolgen.

Herzkatheteruntersuchung

Eine invasive Abklärung ist in der Regel nicht erforderlich, um die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz zu stellen, kann aber für die Feststellung der zugrunde liegenden Ursache oder weitere Therapieplanung entscheidend sein. Eine Herzkatheteruntersuchung sollte daher bei allen Patienten mit unklarer Herzinsuffizienz zum Nachweis oder Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie erfolgen, bei denen prinzipiell die Option einer interventionellen oder operativen Myokardrevaskularisation besteht. Dies ist besonders bei akuter Dekompensation und kardiogenem Schock sinnvoll, wenn der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom besteht. Darüber hinaus ist eine erneute Koronarangiographie bei Patienten mit bekannter ischämischer Kardiomyopathie und progredienten Angina-pectoris-Beschwerden oder objektivem Ischämienachweis zu erwägen. Bei Verdacht auf

ein relevantes Herzklappenvitium, zum Beispiel eine Aortenklappenstenose oder Mitralklappeninsuffizienz, muss vor einem operativen Herzklappenersatz bzw. einer Klappenrekonstruktion eine invasive Diagnostik erfolgen. Diese sollte stets eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Messung der pulmonalvaskulären Drucke und Widerstände einschließen.

Im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung lässt sich zudem eine diastolische Funktionsstörung belegen, durch

- einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck >16 mmHg und/oder einen erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck >12 mmHg und/oder
- eine verminderte Druckabfallgeschwindigkeit (dP/dt min. <1100 mmHg/s) und/oder
- eine verminderte schnelle frühdiastolische Füllungsgeschwindigkeit (PFR $<1,6$ ml/s) und/oder
- eine Zunahme der myokardialen Steifheit (Steifheitskonstante $b>0,27$).

Vor jeder Herztransplantation wird eine Bestimmung des pulmonalen Widerstandes gefordert.

Myokardbiopsie

Die Myokardbiopsie stellt kein Routineverfahren zur Diagnostik der Herzinsuffizienz dar. Bei akut aufgetretener Herzinsuffizienz mit Dilatation und ausgeprägter Pumpfunktionsstörung des linken Ventrikels sowie dem Auftreten von Entzündungszeichen kann mit begrenzter Sensitivität histologisch eine akute Myokarditis nachweisbar sein. Mit einer höheren Sensitivität kann der Nachweis von Virus-DNA durch die Polymerasekettenreaktion oder die In-situ-Hybridisierung erfolgen.

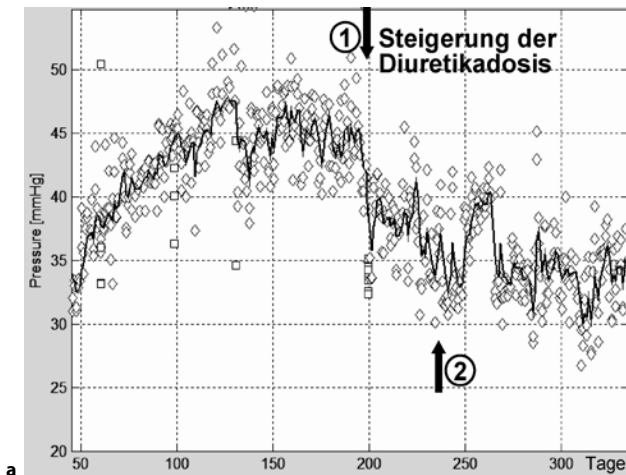
Außerdem ist die Myokardbiopsie in der Diagnosesicherung sekundärer Kardiomyopathien und von infiltrativen Prozessen sinnvoll. Hierzu zählen die kardiale Amyloidose, die Sarkoidose, Morbus Fabry, hypereosinophiles Syndrom, Endocarditis fibroplastica (Löffler), Fibroelastose, Kollagenosen, Hämochromatosen, Kearns-Sayre-Syndrom, Toxoplasmose. Eine weitere Domäne der Myokardbiopsie ist die Diagnostik der Abstoßungsreaktion bei Patienten nach einer Herztransplantation.

Computertomographie/ Magnetresonanztomographie

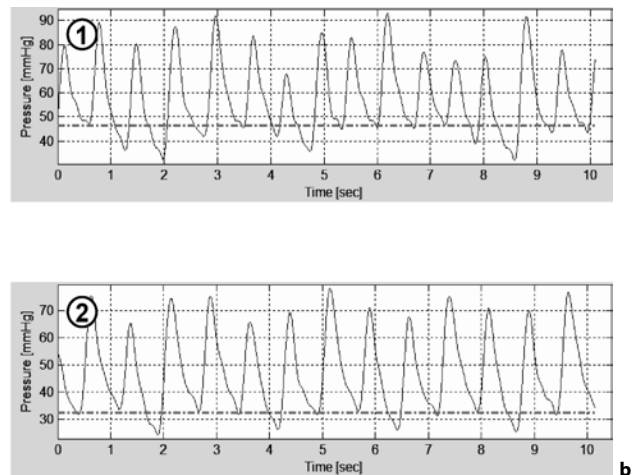
Da die Computertomographie (CT) wenig zur Früherkennung der Herzinsuffizienz beiträgt, handelt es sich bei ihr nicht um ein Standardverfahren in der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Der Informationswert liegt primär im Nachweis bzw. Ausschluss perikardialer oder parakardialer Prozesse, die eine diastolische Funktionsstörung bewirken können (z. B. Pericarditis constrictiva, parakardiale Raumforderungen).

Die magnetresonanztomographische Untersuchung (MRT) erlaubt auch ohne Kontrastmittelapplikation die Bestimmung funktioneller Parameter. Ein besonderer Vorteil des ultraschnellen CT und der MRT liegt in der Bestimmung der linksventrikulären Muskelmasse sowie der Messung der Wanddickenänderungen global und regional während des Herzzyklus. Hierbei kann zwischen diastolischen und systolischen Funktionsveränderungen des linksventrikulären Myokards differenziert werden.

Zudem können sich in der MRT Hinweise auf eine Myokarditis finden. Bezüglich des Stellenwertes von CT/MRT bei der KHK-Diagnostik ► Kap. 2.



■ **Abb. 5.15.** Ambulante Überwachung des pulmonal-arteriellen Drucks eines 53-jährigen Patienten mit einem Sensor, der direkt in die Pulmonalarterie (PA) implantiert wurde (ImPressure™, Boston Scientific). Drahtlos kann mit einem Handgerät eine komplette PA-Druckkurve (B)



registriert werden. (A) Wegen eines asymptotischen PA-Druckanstiegs wurde die Diuretikadosis ambulant erhöht (1) und der PA-Druck erfolgreich reduziert (2)

Nuklearmedizinische Verfahren

Die Radionuklidventrikulographie ermöglicht eine Abschätzung sowohl der rechtsventrikulären wie auch linksventrikulären Ejektionsfraktion und der kardialen Volumina. Die linksventrikuläre diastolische Füllungskinetik kann ebenfalls beurteilt werden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern sind die Messungen jedoch meist nicht zuverlässig und nicht verwertbar. Darüber hinaus können myokardszintigraphische Verfahren zur Beurteilung ischämischer und vitaler bzw. avitaler Myokardareale herangezogen werden.

Neuere hämodynamische Monitoringverfahren

Zur Überwachung der Hämodynamik und möglichen frühen Erfassung einer kardialen Dekompensation wurden verschiedene Monitorsysteme entwickelt, die zum Teil noch in klinischer Erprobung sind. So können ambulant die thorakale Impedanz (integriert in ICD-Geräte), der links-atriale bzw. rechts-ventrikuläre Druck (schrittmacherähnliche Geräte) oder der pulmonal-arterielle Druck (implantierte Stents) überwacht werden (■ Abb. 5.15). Inwieweit durch diese Systeme die Rate an Krankenhauseinweisungen und ggf. die Sterblichkeit reduziert werden können und welcher Patient besonders geeignet ist, ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

Fazit der Diagnostik

- Die Prognose der Herzinsuffizienz ist insbesondere dann relativ günstig, wenn die Grundkrankheit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt erkannt, differenzialdiagnostisch abgegrenzt und kausaltherapeutisch angegangen werden kann.

Dementsprechend sind die Differenzialdiagnose extrakardialer Ursachen einer chronischen Herzinsuffizienz sowie das Vorliegen von Vitien oder perikardialen Prozessen besonders wichtig.

Weitere Konsequenz im Verlauf einer Differenzialtherapie ist das Erkennen und Überwachen von Folgen, die durch Kompensations- bzw. Dekompensationsmechanismen entstehen. Der Einsatz von in diesen Circulus vitiosus eingreifenden Substanzen ist in der Therapie der Herzinsuffizienz etabliert.

5.5 Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

5.5.1 Therapieziele

Die Zielsetzung bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ist mehrschichtig. Es wird vorrangig angestrebt, die Symptome eines Patienten und damit die Lebensqualität zu verbessern. Zudem gelten als wesentliche Therapieziele eine Senkung der Sterblichkeit, der Hospitalisationsrate und eine Verbesserung hämodynamischer Parameter (► Übersicht 5.9). Hierzu stehen medikamentöse, nichtpharmakologische sowie operative therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Liegt eine behebbare Herzinsuffizienzursache vor, ist die kausale Therapie vordringlich auszuschöpfen (■ Tab. 5.3).

Übersicht 5.9. Therapieziele bei chronischer Herzinsuffizienz

Prävention

- Prävention und/oder effektive Behandlung von Erkrankungen, die zu einer kardialen Dysfunktion und Herzinsuffizienz führen können
- Prävention der Progression zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei bestehender kardialer Dysfunktion

Morbidität

- Beschwerdeverbesserung, Steigerung der Lebensqualität, Senkung der Hospitalisationsrate

Mortalität

- Verlängerung der Überlebenszeit

Darüber hinaus gewinnt die Prävention einer initialen oder weiteren Myokardschädigung bei Patienten mit erhöhtem Herzinsuffizienzrisiko zunehmend an Bedeutung. Da die koronare Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie Hauptrisikofaktoren für eine Herzinsuffizienz darstellen, ist die effektive Behandlung dieser Erkrankungen vorrangig. Durch eine gute Hyperto-

■ **Tab. 5.3.** Mögliche kausale Therapieansätze bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Ätiologie der Herzinsuffizienz	Kausale Therapie
Arterielle Hypertonie	Antihypertensive Therapie
Koronare Herzerkrankung mit Myokardischämie (»hibernating« Myokard)	Myokardrevaskularisation (Bypassoperation, Angioplastie) Statine
Erworbene/ kongenitale Vitien	Operation, Ballonvalvuloplastie
Perikarderguß, Perikardkonstriktion	Perikardpunktion, Ballonperikardiotomie, operative Perikardektomie
Tachykardie-induziert	Katheterablation, Kardioversion, Antiarrhythmika
Bradykardie-induziert	Schrittmacher
Metabolisch bedingt (z. B. Schilddrüsenfunktionsstörung, Beriberi-Erkrankung)	Ausgleich hormoneller und metabolischer Faktoren

nieceinstellung, speziell auch des isoliert systolischen Hypertonus, und durch eine effektive Behandlung einer Hypercholesterinämie konnte die Inzidenz einer Herzinsuffizienz signifikant reduziert werden. Bei koronarer Herzerkrankung kann zudem eine Therapie mit Acetylsalicylsäure und postinfarziell eine Betablocker- sowie ACE-Hemmermedikation das Risiko für Koronareignisse und damit für eine linksventrikuläre Dysfunktion mindern. Die Ausdehnung eines Myokardinfarktes kann durch eine frühzeitige thrombolytische Therapie oder Angioplastie begrenzt werden. Darüber hinaus kommt auch einer Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. der rechtzeitigen Operation hämodynamisch relevanter Vitien, eine Bedeutung bei der Prävention einer Herzinsuffizienz zu. Die Therapie dieser potentiell ursächlichen Faktoren und Erkrankungen für eine spätere Herzinsuffizienz sollte entsprechend der internationalen Leitlinien erfolgen (► jeweils spezielles Kapitel).

5.5.2 Nicht-pharmakologische Behandlung

Patientenschulung/-motivation

Patienten, wie auch Familienangehörige, sollten über die Symptomatik, mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz und die Rationale der Therapie aufgeklärt werden. Darüber hinaus ist die Motivation zu einer eigenen Gewichtskontrolle, einer moderaten körperlichen Belastung sowie zu einer Salz- und Flüssigkeitsrestriktion sinnvoll. Die Information über Zeichen und Verhaltensmaßnahmen bei symptomatischer Verschlechterung kann für Patienten und Angehörige hilfreich sein.

Gewichtskontrolle

Eine regelmäßige Gewichtskontrolle durch den Patienten selbst kann die Häufigkeit kardialer Dekompensationen mindern. Bei schwerer Herzinsuffizienz ist dies täglich morgens empfehlenswert, bei mäßig- bis mittelgradiger Herzinsuffizienz mindestens 2-mal wöchentlich. Tritt eine unerwartete Gewichtszunahme von mehr als 2 kg in 3 Tagen ein, sollte der Patient angehalten werden, seinen Arzt zu kontaktieren oder die Diuretikadosierung selbstständig zu erhöhen.

Bei schwerster Herzinsuffizienz findet sich in bis zu 50% eine kardiale Kachexie. Die kardiale Kachexie stellt einen wesentlichen Prädiktor für eine reduzierte Überlebenschancen dar. Bei einem Body-Mass-Index < 20 kg/m² sollte angestrebt werden, das nicht ödematöse Körpergewicht zu erhöhen, präferentiell die Muskelmasse durch adäquate körperliche Belastung. Bei vermin-

dertem Appetit, Übelkeitsgefühl, Dyspnoe beim Essen sowie einem Völlegefühl können häufige kleine Mahlzeiten hilfreich sein.

Ernährung

Eine Kontrolle der Salzzufuhr auf ≤ 3 g/Tag gilt als sinnvoll. Bei normaler Ernährung bedeutet dies, dass Speisen nicht nachgesalzen werden sollten. Vorsicht ist bei einigen Salzersatzstoffen geboten, da sie zum Teil Kalium enthalten und in Kombination mit ACE-Hemmern zu einer Hyperkaliämie führen können.

Die Flüssigkeitszufuhr sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit und ohne Hyponatriämie eingeschränkt werden. Die ideale Flüssigkeitsmenge ist nicht abschließend geklärt. In der Regel sollten 2 l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1–1,5 l/Tag nicht überschritten werden. In besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber ect.) ist die Flüssigkeitszufuhr bzw. Diuretikadosis entsprechend des Salz-/Flüssigkeitsverlustes anzupassen.

Ein moderater Alkoholkonsum ist erlaubt. Alkohol kann jedoch das Myokard schädigen und Arrhythmien begünstigen. Daher sollte der Alkoholkonsum beim Mann auf maximal 30 g/Tag, bei der Frau auf 20 g/Tag (0,5/0,33 l Bier oder 0,25/0,2 l Wein) beschränkt werden. Bei Verdacht auf eine alkoholinduzierte Kardiomyopathie ist jeder Alkoholkonsum zu unterlassen.

Rauchen

Rauchen sollte von allen Patienten unterlassen werden. Hierzu kann ggf. eine Nikotinersatztherapie eingeleitet werden.

Reisen

Für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist es nicht ratsam, sich in sehr große Höhe, in sehr heißes oder feuchtes Klima zu begeben. Generell sind kurze Flüge langen Reisen mit anderen Transportmitteln vorzuziehen. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz können jedoch lange Flugreisen zu einer Dehydratation, ausgeprägten Ödemen der Beinen oder tiefen Beinvenenthrombosen führen. Lange Flugreisen sollten daher von diesen Patienten gemieden werden. Darüber hinaus ist bei klimatischen Wechsels und Aufenthalt in wärmeren Gegenden ggf. eine Anpassung der Vasodilatantien- und Diuretikamedikation besonders bei ausgeprägtem Salz- und Flüssigkeitsverlust zu beachten.

Körperliche Bewegung

Eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz ist nicht nur durch die verminderte

kardiale Auswurfleistung bedingt. Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Leistung zudem durch Störungen der Ventilation, der peripheren Zirkulation und des Skelettmuskelmetabolismus limitiert. Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz sollten angehalten werden, sich täglich ohne Induktion von Symptomen körperlich zu belasten, damit es zu keinem Muskelabbau kommt. Kompetitive sportliche Betätigungen sind jedoch ungeeignet.

In mehreren klinischen und randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass ein regelmäßiges moderates dynamisches Training (z. B. Gehen, Radfahren) bei Patienten im NYHA-Stadium II bis III sicher ist und die körperliche Leistungsfähigkeit um 15–25% verbessert, die Symptomatik vermindert und die Lebensqualität steigert. Darüber hinaus konnten eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme, der oxidativen Kapazität der Skelettmuskulatur, eine Verbesserung der endothelialen Funktion und eine Abnahme der autonomen Dysregulation nachgewiesen werden. Die Sterblichkeit wird nicht beeinflusst (HF-Action Studie).

Ein Belastungstraining kann als Dauertätigkeit oder Intervalltätigkeit bis zu einer Intensität von 60–80% der maximalen Herzfrequenz bzw. Sauerstoffaufnahme durchgeführt werden. Bei schwererer Herzinsuffizienz sollten multiple kurze Trainingseinheiten von 5–10 min erfolgen, bei besserer Belastungskapazität sind längere Einheiten von 20–30 min 3- bis 5-mal/Woche sinnvoll. Eine Verbesserung der aeroben Kapazität ist nach etwa 4 Wochen zu erwarten, die maximale Belastbarkeit nach 16–26 Wochen, danach tritt eine Erhaltungsphase ein. Bei einem Intervalltraining, z. B. einem Ergometrietaining, können Belastungs- und Ruhephasen von jeweils 60 s abgewechselt werden.

Zur Dyspnoe führende körperliche Anstrengungen sind generell zu vermeiden. Strenge körperliche Schonung und Bettruhe sind nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert. Bei diesen Patienten sollten passive Bewegungsübungen und wenn möglich ein Atemtraining durchgeführt werden.

Versorgungsprogramme/Telemonitoring

In mehreren randomisierten Studien konnte belegt werden, dass durch eine Einbindung herzinsuffizienter Patienten in Versorgungsprogramme die Morbidität und Mortalität gesenkt werden kann. Diese Programme sollten als wesentlichen Schwerpunkt die Betreuung durch ausgebildete Schwestern beinhalten. Ähnlich gute Ergebnisse konnten durch Telemonitoring erzielt werden. Bisher ist jedoch noch nicht abschließend klar, welche Parameter (z. B. Gewicht, Herzfrequenz, Blutdruck, Bewegungsaktivität, hämodynamische Parameter) am sensitivsten für eine Verschlechterung eines Patienten sind. Im Rahmen dieser Programme muß für jeden individuellen Patienten ein Therapiekonzept bei klinischer Befundänderung vorliegen.

5.6 Medikamentöse Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz

Bei der chronischen Herzinsuffizienz werden die therapeutischen Strategien durch pathophysiologische Vorstellen geprägt. Zum jetzigen Zeitpunkt besteht die Hypothese, dass die chronische Herzinsuffizienz auf einer primären Myokardschädigung beruht, die durch gegenregulatorische Mechanismen des Körpers weiter verschlimmert wird. Das Behandlungsziel liegt heutzutage in einer möglichst vollständigen Blockade dieser körpereigenen Ge-

genregulation durch eine »add on«-Therapie mit 4–6 Medikamenten. Hierdurch erhofft man sich, die Progression der Erkrankung zu mindern, eine symptomatische Verbesserung des Patienten zu erzielen sowie die Überlebensrate zu steigern. Für folgende Pharmaka sind diesbezüglich in den letzten Jahren deutliche Erfolge bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz erzielt worden:

- Diuretika
- ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonisten
- β -Blocker
- Spironolacton oder Eplerenon
- Digitalis (niedrige Dosierung)

5.6.1 ACE Hemmer

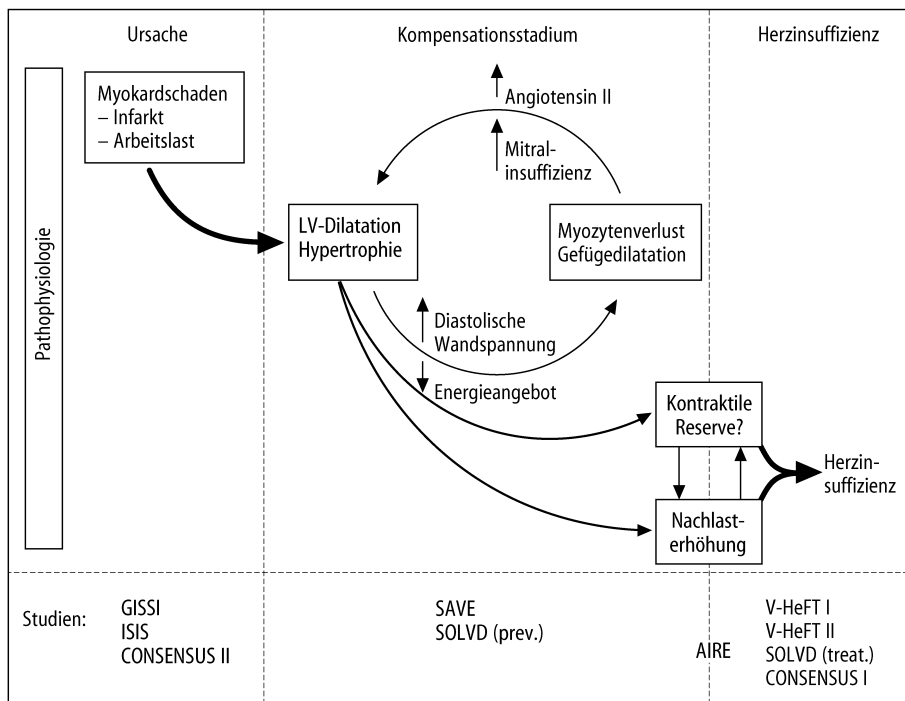
Wirkmechanismus

Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Angiotensinogen wird vermehrt durch Renin in Angiotensin I überführt. Angiotensin I wiederum wird durch das Angiotensin-Konversionsenzym (ACE) sowie durch gewebeständige Chymasen in Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II weist wesentliche pathophysiologische Wirkungen bei der Herzinsuffizienz auf, wie eine Vasokonstriktion, Sympathikusaktivierung, Zellproliferation und Volumenretention (■ Abb. 5.16). ACE-Inhibitoren hemmen kompetitiv das Angiotensin-Konversionsenzym und vermindern somit die ungünstigen Wirkungen von Angiotensin II. Da das Angiotensin-Konversionsenzym identisch mit dem bradykininabbauenden Enzym Kinase II ist, führt eine ACE-Inhibition darüber hinaus zu einer Aktivierung des Kalikreinkininsystems (Erhöhung der Bradykininspiegel). Bradykinin werden positive Effekte bei der Herzinsuffizienz zugeschrieben, wie eine Vasodilatation und Natriumexkretion.

Es wird angenommen, dass ACE-Hemmer zudem einen Einfluss auf das lokale Renin-Angiotensin-System im Herz, im Gehirn und den Gefäßen haben. Unklar ist bisher jedoch, ob dies nur durch die in den internationalen Studien verwandten sehr hohen ACE-Hemmerdosen erzielt werden kann und in wie weit die unterschiedliche Gewebegängigkeit von ACE-Hemmern hierauf einen Einfluss hat. Insgesamt führen sowohl die Hemmung der Bildung von Angiotensin II wie auch die Kininaktivierung zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes, einer Reduktion der sympathischen Aktivität mit Minderung des zirkulierenden Noradrenalins sowie einer Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie und interstitiellen myokardialen Fibrosierung. Es ist unumstritten, dass die Hemmung der Angiotensin II-Bildung eine wesentliche Bedeutung für die prognostisch günstigen Effekte von ACE-Hemmern bei der chronischen Herzinsuffizienz hat. Der genaue prognostische Stellenwert der Steigerung der Bradykininspiegel ist bisher offen.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Alle ACE-Hemmer inhibieren das Angiotensinkonversionsenzym. ACE-Hemmer lassen sich in Substanzen mit kurzer (Captopril) oder langer Wirkdauer (übrige ACE-Hemmer) unterteilen. Einige Pharmaka stellen »Prodrugs« (z. B. Enalapril, Ramipril, Quinapril) dar und werden erst im Organismus in die aktive Form umgewandelt. Der Wirkungseintritt verschiedener ACE-Hemmer variiert zwischen 0,5–2 h. Bei Captopril beginnt die Wirkung am frühesten, Captopril hat aber auch die kürzeste



▣ **Abb. 5.16.** Pathophysiologie der Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach aufgetretenem Myokardschaden über das Kompensationsstadium zur symptomatischen Herzinsuffizienz. Mittlerweile existieren zu jedem Stadium große Studien, die günstige Wirkungen von ACE-Hemmstoffen

demonstrieren. Die AIRE-Studie nimmt eine Sonderstellung ein, da sie zwar nach akutem Myokardinfarkt begonnen wurde, allerdings nur Patienten mit einer Manifestation einer Herzinsuffizienz untersuchte. Einzelheiten s. Text

Wirkdauer von etwa 8–12 h und muss daher dreimal täglich eingenommen. Die übrigen ACE-Hemmer weisen eine Wirksamkeit über 24–48 h auf und können zwei- (z. B. Enalapril) oder nur einmal (z. B. Ramipril) täglich verordnet werden. Bis auf Fosinopril und Benazipril erfolgt die Elimination ausschließlich renal, Fosinopril und Benazipril werden zudem hepatisch eliminiert. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist somit für die meisten ACE-Hemmer eine Anpassung der Dosierung erforderlich. Dies gilt jedoch auch bei schwerer Niereninsuffizienz für die zusätzlich hepatisch eliminierten Substanzen.

Indikation/Klinische Studien

☛ Die **Indikation** für eine Therapie mit ACE-Hemmern besteht als »first line«-Medikation bei jedem Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (NYHA I bis IV) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Dies gilt auch jeweils für Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Es ist klar belegt, dass die Gabe von ACE-Hemmern bei symptomatischen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktion <40%) zu einer deutlichen Reduktion der Beschwerden und einer Besserung der Lebensqualität führt. Dies ist verbunden mit einer signifikanten Verlängerung der Lebenszeit. Als erste große randomisierte Untersuchung konnte die CONSENSUS-I-Studie bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV durch den ACE-Hemmer Enalapril eine Mortalitätssenkung um 40% belegen. Nachfolgend fand sich auch bei mäßig- bis mittelgradiger systolischer Herzinsuffizienz (SOLVD-TREATMENT-Studie) unter einer Enalaprilmedikation von 2-mal 10 mg/Tag im Laufe von etwa 4 Jahren eine Abnahme der

Sterblichkeit um 16%. Der positive Effekt auf die Überlebenszeit beruht dabei im Wesentlichen auf einer Abnahme der Häufigkeit terminalen Herzversagens. Es konnte hingegen kein wesentlicher Einfluss auf die Inzidenz arrhythmischer Ereignisse und plötzlicher Herztodesfälle nachgewiesen werden. Zudem vermindert sich unter ACE-Hemmermedikation die Rate von Krankenhaus-einweisungen.

Auch beim asymptomatischen Patienten vermindert eine ACE-Hemmertherapie mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion <40%) die Progression zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz. Hiermit assoziiert ist eine niedrigere Hospitalisationsrate. Ein Einfluss auf die Letalität konnte durch eine alleinige ACE-Hemmermedikation beim asymptomatischen Patienten bisher nicht nachgewiesen werden (SOLVD-Präventions-Studie). Bei beschwerdefreien Patienten zeigte sich jedoch in einer retrospektiven Analyse unter kombinierter Behandlung mit einem ACE-Hemmer und Betablocker auch eine Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und Placebo.

Bei Patienten mit Myokardinfarkt, die periinfarziell Herzinsuffizienzzeichen aufwiesen oder eine eingeschränkte Ejektionsfraktion hatten, führten ACE-Hemmer ebenfalls zu einer Verminderung der Herzinsuffizienzprogression und einer Besserung der Prognose. Eine einmal begonnene Behandlung mit ACE-Hemmern sollte bei herzinsuffizienten Patienten mit und ohne Myokardinfarkt unbedingt beibehalten werden, da auch langfristig (Studienergebnisse über 5–12 Jahre) eine Verbesserung der Überlebensrate nachweisbar ist.

ACE-Hemmer sind anderen Vasodilantien, wie z. B. der Kombinationstherapie mit Hydralazin und Isosorbiddinitrat, überlegen. Dies spricht für die prognostische Bedeutung des über

■ Tab. 5.4. ACE-Hemmer-Dosierung bei systolischer Herzinsuffizienz

ACE-Hemmer	Handelsnamen	Initiale Einzeldosis [mg]	Zieldosis [mg]
Benazepril	Cibacen, Dynacil	2,5	2 x 5-10
Captopril	Lopirin, Tensobon	3-mal 6,25	3-mal 50-100
Enalapril	Pres, Xanef	2,5	2 x 10
Fosinopril	Fosinorm	10	20
Lisinopril	Acerbon, Coric	2,5	20-35
Perindopril	Coversum	2	8
Quinapril	Accupro	2,5-5	5-10
Ramipril	Delix, Vesdil	1,25-2,5	2-mal 2,5-5
Trandolapril	Gopten	1	4

die Vasodilatation hinausgehenden Effekts der Inhibition der Angiotensin II-Wirkung.

Dosierung

Die ACE-Hemmertherapie sollte mit der niedrigsten Dosierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz beginnen. Dies ist besonders bei Patienten mit höhergradiger Pumpfunktionsstörung von Bedeutung. Vor Einleitung der ACE-Hemmerbehandlung muss der Flüssigkeitshaushalt ausgeglichen sein. Ggf. ist eine vorübergehende Verminderung der Diuretikadosierung erforderlich. Unter den in ■ Tab. 5.4 aufgeführten Anfangsdosierungen ist in der Regel mit keiner ausgeprägten hypotonen Kreislaufdysregulation zu rechnen. Individuell kann die Dosierung im Abstand von 1-2 Wochen verdoppelt werden (bei geringer Herzinsuffizienz schneller, bei schwerster Herzinsuffizienz langsamer). Die ACE-Hemmerdosis darf jedoch nicht gesteigert werden beim Auftreten einer Hyperkaliämie ($>5,5$ mmol/l), einer symptomatischen Hypotonie oder einem Kreatininanstieg auf >3 mg/dl.

In den großen Interventionsstudien wurden hohe Zieldosierungen von z. B. 3-mal 50 mg Captopril, 2-mal 10 mg Enalapril bzw. 2-mal 5 mg Ramipril verwandt. In einer randomisierten Untersuchung, die den Effekt einer niedrig dosierten ACE-Hemmertherapie versus einer Hochdosismedikation bei Herzinsuffizienz untersuchte, zeigte sich unter Lisinopril 2,5-5 mg im Vergleich zu 32,5-35 mg täglich kein Unterschied hinsichtlich der Überlebensrate. Durch die hochdosierte ACE-Hemmergabe konnte aber die Häufigkeit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und damit verbundenen Krankenhausaufnahmen signifikant reduziert werden. Die Inzidenz von Nebenwirkungen war erstaunlicherweise in beiden Therapiearmen vergleichbar. Somit sollte wenn möglich eine hochdosierte ACE-Hemmertherapie angestrebt werden. Ist dies beim individuellen Patienten jedoch nicht erreichbar, kann durch eine niedrig dosierte ACE-Hemmergabe bereits eine Senkung der Sterblichkeit erzielt werden.

Bisher gibt es keinen Anhalt dafür, dass verschiedene ACE-Hemmer einen unterschiedlichen Effekt bei der chronischen Herzinsuffizienz haben. Derzeit ist von einem »Klasseneffekt« der ACE-Hemmer auszugehen, obwohl nicht mit allen Substanzen große kontrollierte prospektive Untersuchungen zum Wirksamkeitsnachweis durchgeführt wurden.

Nebenwirkungen/Interaktionen

Folgende ACE-Hemmernebenwirkungen wurden beobachtet:

- Hypotonie (besonders bei Erstgabe),
- Zunahme einer vorbestehenden Niereninsuffizienz,
- trockener Reizhusten,
- angioneurotisches Ödem,
- Exanthem,
- Geschmacksveränderungen,
- Leuko-, Thrombopenie.

Die häufigste Nebenwirkung von ACE-Hemmern ist das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie. Zu einer Blutdruckreduktion kommt es zumeist bei Einleitung der Medikation, ggf. auch bei Dosissteigerung. Besonders gefährdet sind Patienten mit vorbestehend niedrigen Blutdruckwerten, dehydrierte Patienten unter hochdosierter Diuretikatherapie sowie Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz. In Einzelfällen muss bei diesem Patientenkollektiv die Einleitung der ACE-Hemmertherapie unter stationärer Betreuung erfolgen. Die zweithäufigste unerwünschte Wirkung von ACE-Hemmern ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Kreatininwerte sollten besonders nach Beginn der Medikation, aber auch bei jeder Dosissteigerung nach 3-5 Tagen kontrolliert werden. Unabhängig vom Ausgangskreatinin (jedoch ≤ 3 mg/dl) steigt unter einer ACE-Hemmertherapie auch bei schwerer Herzinsuffizienz das Kreatinin initial bei den meisten Patienten um 10-15%, bleibt dann aber in der Regel konstant.

Darüber hinaus tritt in 5-10% ein störender trockener Reizhusten auf. Die meisten der betroffenen Patienten können alternativ mit einem AT1-Antagonisten behandelt werden. Als seltene Nebenwirkungen werden Geschmacksstörungen, eine Leuko-/Thrombopenie, Exantheme oder das lebensbedrohliche angioneurotische Ödem ($<0,1\%$) beobachtet.

Eine ACE-Hemmergabe führt über eine Abnahme der Aldosteronkonzentration zu einer geringen Steigerung der Serumkaliumwerte. Daher ist Vorsicht geboten bei einer Kombinationstherapie mit einem ACE-Hemmer und einem kaliumsparenden Diuretikum wegen der potentiellen Gefahr einer Hyperkaliämie. Bei schwerster Herzinsuffizienz hingegen ist die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem niedrig dosierten Aldosteronantagonisten (Spironolacton 12,5-50 mg) wegen der diuretika-induzierten Hypokaliämie in der Regel sicher und sogar lebensverlängernd (RALES-Studie). In jedem Fall sollte bei Kombination eines ACE-Hemmers mit kaliumsparenden Diuretika eine regelmäßige Kontrolle der Serumkalium- und -kreatininwerte erfolgen.

Folgende ACE-Hemmerinteraktionen sind bekannt:

- Acetylsalicylsäure (Abschwächung der Wirkung),
- K⁺-sparende Diuretika (Hyperkaliämie),
- Lithium (Zunahme der Lithiumspiegel),
- Allopurinol (Leukopenie).

Durch eine gleichzeitige Behandlung mit Acetylsalicylsäure wird die Wirkung von ACE-Hemmern gering abgeschwächt. Es kommt jedoch zu keiner Aufhebung der prognostisch günstigen Effekte. Auch bei Patienten, die aufgrund einer koronaren Herzkrankung mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden, zeigte sich bei systolischer Herzinsuffizienz eine Letalitätssenkung durch eine ACE-Hemmertherapie.

Kontraindikationen

Folgende Kontraindikationen einer ACE-Hemmstofftherapie sind zu nennen:

- Überempfindlichkeit,
- bekanntes angioneurotisches Ödem,
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere),
- höhergradige Klappenstenose,
- hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie,
- Leber- und Niereninsuffizienz,
- Schwangerschaft und Stillzeit,
- Hyperkaliämie,
- Behandlung mit Immunsuppressiva.

5.6.2 Betablocker

Wirkmechanismus

Eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion führt zu einer Aktivierung des Sympathikus. Die gesteigerte Katecholaminfreisetzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz resultiert initial über eine Vasokonstriktion, verminderte renale Natrium-/Flüssigkeitsausscheidung, Steigerung der Herzfrequenz und Kontraktionskraft zu einer kompensatorischen Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Langfristig begünstigen Katecholamine am Myokard jedoch einen pathophysiologischen Umbauprozess, der die Pumpfunktionsstörung weiter verschlechtert und das Auftreten von Arrhythmien begünstigt. Die Sympathikusaktivierung bewirkt am Myokard eine Herabregulation der β 1-Rezeptoren, eine Zunahme inhibitorischer G-Proteine und eine verminderte Ansprechbarkeit auf intrazelluläres cAMP. Darüber hinaus induzieren Katecholamine eine Myozytenhypertrophie, Apoptose, eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und führen zu einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch sowie verschiedenen Veränderungen der Proteinexpression. Sehr hohe Katecholaminkonzentrationen wirken direkt kardiotoxisch.

In epidemiologischen Untersuchungen wurde belegt, dass steigende Plasmanoradrenalinkonzentrationen mit einer Verschlechterung der Prognose korrelieren. Eine Erhöhung der Katecholamine im Serum findet sich bereits beim beschwerdefreien Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion und ist mit einer Häufung kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (SOLVD-Prävention-Studie). Initial kann es nach Gabe eines Betablockers bei herzinsuffizienten Patienten durch die Verhinderung der Noradrenalinwirkung an den β 1-Rezeptoren zu einer Reduktion der Ejektionsfraktion kommen. Daher ist eine sehr niedrige, einschleichende Betablocker-Dosierung bei herzinsuffizienten Patienten essentiell. Erst die Dauerbehandlung führt zu einer Zunahme myokardialer β 1-Adrenozeptoren, einer Steigerung der Kontraktionskraft und einer Reduktion der Plasmanoradrenalinpiegel. Darüber hinaus werden eine Senkung der Herzfrequenz, eine Abnahme der Nachlast sowie Hemmung der präganglionären Noradrenalinfreisetzung beobachtet.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Es liegen selektive Betablocker vor, die nur den β 1-Rezeptor inhibieren (z. B. Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol), und unselektive Betablocker, die sowohl den β 1- wie auch β 2-Rezeptor hemmen (z. B. Carvedilol). Einige Betablocker weisen zusätzlich eine α 1-blockierende und damit vasodilatierende Wirkung auf (z. B. Carvedilol). Carvedilol besitzt darüber hinaus antioxidative Eigenschaften, durch die bei Hypertonikern u. a. eine Reduktion

der LDL-Oxidation erzielt werden konnte. Betablocker, die selbst eine intrinsische sympathomimetische Aktivität (ISA) haben, sind bei der chronischen Herzinsuffizienz aufgrund der möglichen Induktion einer Übersterblichkeit kontraindiziert (z. B. Xamoterol).

Pharmakokinetisch ist bei Betablockern der Ausscheidungsweg relevant. Die für die Herzinsuffizienztherapie relevanten Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol) werden überwiegend hepatisch abgebaut. Dies führt teilweise zu ausgeprägten First-pass-Effekten mit nur niedriger Bioverfügbarkeit zwischen 20 und 50%. Lediglich Bisoprolol erreicht eine Bioverfügbarkeit von 80–90%. Auch die Halbwertszeit schwankt zwischen einzelnen Betablockern. Dies bestimmt die Häufigkeit der Einnahme. So können z. B. Bisoprolol und Nebivolol einmal täglich verordnet werden, während Carvedilol zweimal täglich appliziert werden muss. Die unterschiedliche Lipophilie einzelner Betablocker hat nach bisheriger Studienlage keine Effekte auf die mortalitäts- und morbiditätssenkende Wirkung nach Myokardinfarkt bzw. bei Herzinsuffizienz.

Indikationen/Klinische Studien

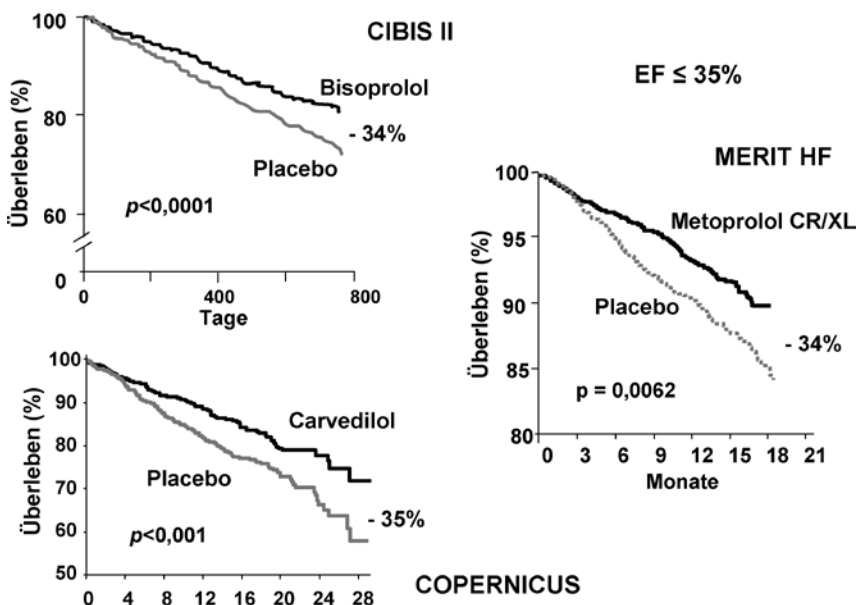
Die **Indikation** zu einer Betablockertherapie besteht bei allen Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II bis IV (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Darüber hinaus ist bei Patienten mit Pumpfunktionsstörung und arterieller Hypertonie sowie abgelaufenem Myokardinfarkt eine Betablockertherapie indiziert (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Bei chronisch symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz führt eine extrem langsam einschleichende Betablockertherapie zu einer Verbesserung der Auswurfraction, der Belastbarkeit, einer Abnahme der Herzfrequenz und Herzgröße. Diese Effekte werden meist erst im Verlauf von 3–6 Monaten beobachtet. Initial kann es sogar zu einer Verschlechterung der Symptomatik und Ejektionsfraktion aufgrund der Herabregulation der β 1-Rezeptoren am Myokard kommen. Daher ist eine anfänglich sehr niedrige Betablockerdosierung von zentraler Bedeutung. Eine Betablockertherapie darf nur bei stabilen Patienten eingeleitet werden.

In großen doppelblind-randomisierten Studien fand sich unter den Betablockern Bisoprolol (10 mg; CIBIS II), Carvedilol (2-mal 25 mg; US CARVEDILOL-Programm) sowie retardiertem Metoprolol (Metoprololsuccinat) (200 mg; MERIT-HF) bei Patienten mit dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie (Ejektionsfraktion < 35–40%) und vorwiegend mäßig- bis mittelgradiger Symptomatik eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate (■ Abb. 5.17). Die Abnahme der Gesamtsterblichkeit beruhte zu einem wesentlichen Teil auf einer signifikanten Verminderung der plötzlichen Herztodesfälle um etwa 40%. Darüber hinaus kam es zu selteneren Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Auch bei stabilen Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium IV konnten ähnlich günstige prognostische Effekte belegt werden. Die letalitäts- und morbiditätssenkenden Effekte einer Betablockertherapie sind unabhängig von der Begleitmedikation, dem Vorliegen eines Diabetes, der Nierenfunktion und werden auch in höherem Alter und nach Myokardinfarkt beobachtet. Absolut gesehen ist der größte Vorteil einer Betablockermedikation bei Hochrisikopatienten, d. h. im hohen Alter bei schwerer Herzinsuffizienz nachweisbar.

■ **Abb. 5.17.** Betablocker bei Herzinsuffizienz. Letalität bei Therapie mit Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol im Vergleich zu Placebogruppen



Es ist egal, ob eine Therapie mit einem ACE-Hemmer oder Betablocker gestartet wird. Frühzeitig sollte jedoch die Kombination beider Substanzgruppen angestrebt und auf die Dosissteigerung geachtet werden (CIBIS-III-Studie).

Da bereits bei Patienten mit asymptomatischer systolischer Pumpfunktionsstörung die Katecholaminwerte erhöht sind und hiermit verbunden vermehrt kardiale Ereignisse auftreten, ist wahrscheinlich eine Betablockertherapie schon frühzeitig sinnvoll.

- Ein Betablocker darf nur bei Patienten eingesetzt werden, die seit mehr als 2 Wochen stabil sind, und sollte in Kombination mit einem ACE-Hemmer verordnet werden. Entsprechend internationaler Leitlinien sollte einer der Betablocker (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol-succinat bzw. im Alter >70 Jahre Nebivolol), für die eine Prognoseverbesserung nachgewiesen wurde, eingesetzt werden.

Kontraindiziert sind Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Wirkung.

Dosierung

Betablocker sollten bei chronischer Herzinsuffizienz sehr niedrig und einschleichend dosiert werden. In der Regel gilt als Initialdosis 10% der Zieldosierung. Je höhergradig die Pumpfunktionseinschränkung und je schwerer die Symptomatik, desto niedriger ist die Anfangsdosierung zu wählen. Bei stabilen Patienten kann in der Regel eine Dosisverdopplung nach 1–2 Wochen erzielt werden. Dies sollte von Blutdruck- und Herzfrequenzkontrollen be-

gleitet werden. Wenn möglich, ist als Zieldosierung die hohe Dosis, die in den großen Mortalitätsstudien zu einer effektiven Prognoseverbesserung führte, anzustreben (■ Tab. 5.5).

Wird eine Steigerung des Betablockers bis zur Zieldosis seitens des Patienten nicht toleriert, sollte eine niedrig dosierte Betablockermedikation fortgeführt werden. In retrospektiven Analysen führte die maximal tolerierte Betablockerdosis zu einer vergleichbaren Herzfrequenzsenkung und somit beim individuellen Patienten scheinbar zu einer vergleichbaren Blockade der β_1 -Rezeptoren. Die maximal tolerierte Betablockerdosis resultierte jeweils in einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit, plötzlichen Herztodesrate und Häufigkeit einer Herzinsuffizienzverschlechterung (■ Tab. 5.6).

Nebenwirkungen/Interaktionen

Der häufigste Grund, warum die Zieldosis eines Betablockers nicht erreicht werden kann, ist eine Bradykardie (10% in Interventionsstudien). Kommt es zu symptomatischen Bradykardien bzw. längeren Pausen, kann eine Reduktion der Betablockermedikation erforderlich werden. Bleibt der Patient asymptomatisch, sind jedoch auch Herzfrequenzen bis 40/min tolerabel. Darüber hinaus kann bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine Hypotonie auftreten. Ggf. muss intermittierend die Dosis des Betablockers oder der Begleitmedikation (z. B. Diuretikadosis) vermindert werden. Betablocker der 1. und 2. Generation führen zu einer Verschlechterung der Insulinresistenz und des Lipidstoffwechsels. Betablocker können zu depressiven Verstimmungen, Müdigkeit, einem Raynaud-Phänomen sowie einer Bronchial-

■ **Tab. 5.5.** β -Blockerdosierung bei stabiler chronischer systolischer Herzinsuffizienz

β -Blocker	Handelsname	Startdosis* (mg/Tag)	Zieldosis (mg/Tag)
Bisoprolol	Concor	1-mal 1,25	1-mal 10
Carvedilol	Dilatrend, Querto	2-mal 3,125	2-mal 25
Metoprolol (-succinat)	Beloc Zok	2-mal 10	1-mal 200
Nebivolol**	Nebivolol	1-mal 1,25	1-mal 10

* Dosisverdoppelung alle 14 Tage, wenn toleriert; **im Alter >70 Jahre

■ **Tab. 5.6.** Praktische Hinweise zur Anwendung von β -Blockern bei Herzinsuffizienz

Voraussetzungen	Stabile chronische Herzinsuffizienz Kein akut gesteigener Diuretikabedarf in den letzten 14 Tagen In Zweifelsfällen stationäre Einstellung (NYHA IV)
Dosierung	Startdosis: 3,25 mg Carvedilol, 1,25 mg Bisoprolol, 10 mg Metoprolol oder 1,25 mg Nebivolol Einstellungsphase: Verdoppelung der Dosis etwa alle 14 Tage, Dosiserhöhung nur unter ärztlicher Kontrolle Zieldosis: 2-mal 25 mg Carvedilol, 1-mal 10 mg Bisoprolol, 200 mg (Metoprolol retardiert) oder 10 mg Nebivolol bzw. höchste tolerierte Dosis
Komplikationen	Herzinsuffizienz: Verlangsamung der Dosiserhöhung, Erhöhung der Diuretika, Fahndung nach anderen Ursachen (Schilddrüse, Infekt, Medikamenten-Compliance \downarrow , Flüssigkeitszufuhr \uparrow) Blutdruckabfall: Verlangsamung der Dosiserhöhung, Fahndung nach anderen Ursachen (Übertherapie mit Diuretika, Hypo-natriämie) Bradykardie: Verlangsamung der Dosiserhöhung, Therapieabbruch nur bei hämodynamisch wirksamer Bradykardie Bronchialobstruktion: Fahndung nach hyperreagiblem Bronchialsystem bei subakuter Überwässerung, Infekten Bei Ausschluss anderer Ursachen: Dosisreduktion oder Therapieabbruch

obstruktion führen. β 1-selektive Betablocker sind jedoch zumeist bei chronisch obstruktiver Ventilationsstörung einsetzbar. Beta-blocker können eine Psoriasis induzieren oder verschlechtern.

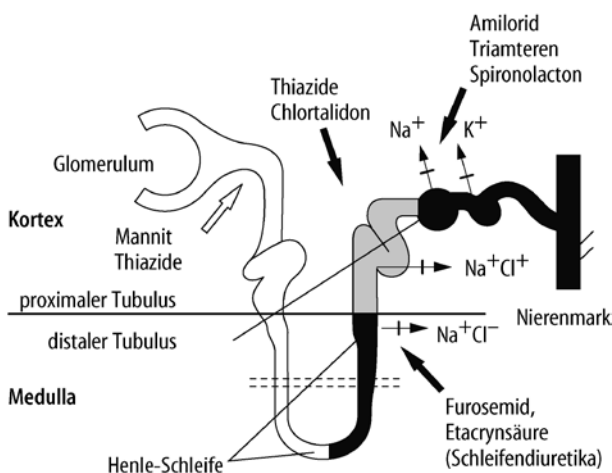
Kontraindikationen

Betablocker sind bei Asthma bronchiale, einem AV-Block II. und III. Grades, einer Bradykardie $<50/\text{min}$, einem Sinusknotensyndrom sowie ausgeprägten Hypotonien kontraindiziert. Darüber hinaus sollten Betablocker wegen der Verschleierung einer hypoglykämischen Symptomatik beim insulinpflichtigen Diabetiker nicht eingesetzt werden.

5.6.3 Diuretika

Wirkmechanismus

Eine pulmonale oder periphere Ödembildung stellt den häufigsten stationären Aufnahmegrund herzinsuffizienter Patienten dar. Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz kommt es vorwiegend durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Flüssigkeitsretention. Die Hypervolämie bewirkt über eine Vor- und Nachlasterrhöhung eine weitere Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion. Verschiedene Diuretika führen an unterschiedlichen Angriffsorten des Nephrons zu einer verstärkten Salz- und Flüssigkeitsausscheidung (■ Abb. 5.18).



■ **Abb. 5.18.** Angriffsorte wichtiger Diuretika am Nephron

Durch eine vermehrte Rückresorption von Natrium, Chlorid und sekundär Wasser im proximalen Tubulus ist das Angebot von Natrium in der Henleschen Schleife und im distalen Tubulus bei chronischer Herzinsuffizienz vermindert, was auch eine Bedeutung für die Diuretikatherapie haben kann.

Carboanhydrasehemmer wie z. B. Acetazolamid wirken vorwiegend über die Inhibition der Carboanhydrase am proximalen Tubulus. Sie induzieren lediglich eine schwache Salurese und Diurese. Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Piretanid, Torasemid) hemmen das $\text{Na}^+2\text{Cl}^- \text{K}^+$ -Transportsystem der aufsteigenden Henleschen Schleife. Schleifendiuretika haben den ausgeprägtesten saluretischen und diuretischen Effekt, da im Bereich dieses Nephronsegmentes ca. 20–30% der filtrierten Natriumchloridmenge rückresorbiert werden.

Am frühdistalen Tubulus ist der hauptsächliche Angriffsort der Thiaziddiuretika (z. B. Hydrochlorothiazid). Thiazide besitzen eine natriuretische Wirksamkeit von 5–10% des filtrierten Natriums. Der spät-distale Tubulus und das Sammelrohr stellen den Angriffsort kaliumsparender Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren, Aldosteronantagonisten) dar. Kaliumsparende Diuretika weisen nur eine geringe saluretische und diuretische Wirkung auf. Neben dem Angriffsort ist auch die Wirkdauer der Diuretika für das Ausmaß der Salz- und sekundären Wasserausscheidung relevant.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Bei Thiaziddiuretika tritt die Wirkung zumeist etwa 1 h nach Einnahme ein, die Wirkdauer liegt zwischen 6–24 h (■ Tab. 5.7). Eine Ausnahme stellt Chlortalidon dar mit einem späteren Wirkungsbeginn nach etwa 2 h und einer deutlich längeren Wirkdauer von 48–72 h.

Bei Schleifendiuretika kann mit der ersten Flüssigkeitsausscheidung bei oraler Gabe nach etwa 30 min gerechnet werden, nach i.v.-Applikation von Furosemid tritt der diuretische Effekt unmittelbar ein. Hinsichtlich der Wirkdauer unterscheiden sich die Schleifendiuretika jedoch erheblich. Furosemid, Etacrynsäure und Peritanid wirken für etwa 6–8 h, Torasemid hingegen hat eine Wirkdauer von bis zu 12 h. Daher muss z. B. Furosemid stets 2-mal täglich verordnet oder mit einem Thiaziddiuretikum kombiniert werden. Darüber hinaus unterscheiden sich die Schleifendiuretika deutlich hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit, die bei Furosemid erheblich zwischen 10–100% schwanken kann, bei Peritanid und Torasemid hingegen sehr konstant zwischen 80 und 100% liegt.

■ Tab. 5.7. Dosierung und Wirkdauer wichtiger Diuretika

Chemische Kurzbezeichnung	Dosierung ^a Einzeldosis (mg)	Dosisbereich (mg)	Beginn (h)	Wirkungsmaximum (h)	Dauer (h)
<i>Thiazide</i>					
Chlorothiazid	500	500–2000	1–2	4	6–12
Hydrochlorothiazid	12,5– 25	12,5–100	1–2	4	6–12
Chlortalidon	100	50–200	2	8–9	47–72
<i>Schleifendiuretika</i>					
Furosemid	40	40–500	0,5	1–2	6–8
	20 i. v.		sofort i. v.		4–6
Torasemid	10	10–200	1	1–2	6–12
Etacrynsäure	50	50–150	0,5	1–2	6–8
Bumetanid	1,0	0,5–2,0			
Piretanid	6	3–12	1	2	4–6
<i>Antikaliuretische Diuretika</i>					
Spironolacton	50	200–300		48–72	
Triamteren	50	50–100	2	4–6	8–16
Amilorid	5	5–10	2	4–6	10–24

^a Dosierung bezogen auf normale Nierenfunktion; orale Applikation, wenn nicht anders angegeben

Bei kaliumsparenden Diuretika findet sich unter Spironolacton erst ein sehr verzögerter Wirkbeginn nach etwa 48–72 h (orale Applikation). Triamteren und Amilorid hingegen wirken bereits nach etwa 2 h mit einer mittleren Wirkdauer von 8–24 h.

Indikationen/Klinische Studien

- Die **Indikation** für eine Diuretikatherapie besteht somit bei jedem herzinsuffizienten Patienten mit Zeichen der Flüssigkeitsretention und ausreichender Nierenfunktion (Lungenstauung, periphere Ödeme) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C).

Diuretika führen bei Patienten mit Flüssigkeitsretention zu einer schnellen symptomatischen Besserung mit Abnahme der pulmonalen Stauung und damit der Dyspnoe sowie einer Ausschwemmung peripherer Ödeme. Dies ist mit einer Steigerung der Belastbarkeit assoziiert. Hämodynamisch resultieren eine Senkung der Vorlast und damit des enddiastolischen ventrikulären Drucks sowie eine Nachlastreduktion. Hierdurch bleibt das Herzzeitvolumen in der Regel konstant.

Gründe für eine Diuretikatherapie bei chronischer Herzinsuffizienz sind:

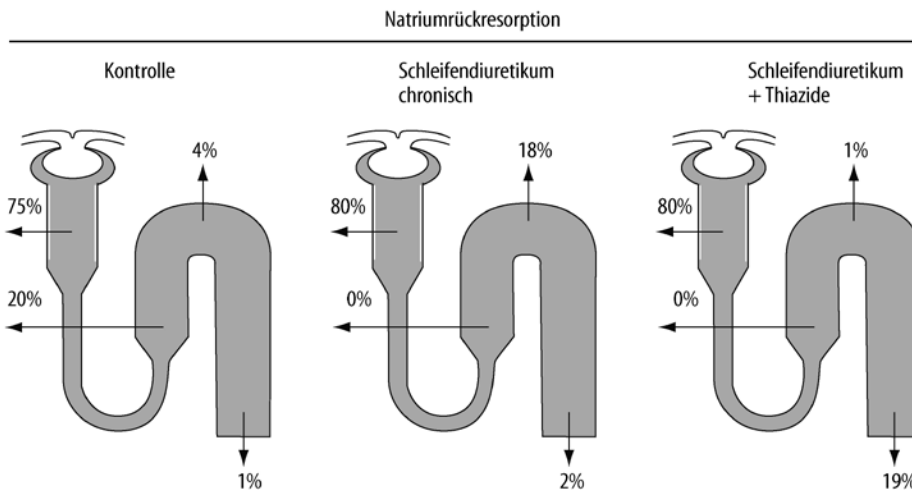
- bei Flüssigkeitsretention
- zur Verminderung einer erhöhten Vorlast und/oder Nachlast
- zur Reduktion des intrakardialen Volumens und damit der Wandspannung bei asymptomatischer ventrikulärer Dysfunktion
- zur Reduktion einer belastungsabhängigen pulmonalen Hypertonie
- zur Steigerung des Schlagvolumens bei chronischer Gabe
- zur symptomatischen Verbesserung (weniger Dyspnoe).

Bei einer milden bis mäßiggradigen Flüssigkeitseinlagerung können Thiazide mit Erfolg eingesetzt werden. Bei schwerer Herzinsuffizienz oder eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininwerte >1,8 mg/dl bzw. Kreatininclearance <30 ml/min) ist die Gabe von

Schleifendiuretika erforderlich. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz benötigen häufig erhöhte Dosen von Schleifendiuretika. Dies kann auf einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einer verminderten gastrointestinalen Absorption oder auch der erhöhten Natriumresorption im proximalen Tubulus mit vermindertem Substratangebot in der Henleschen Schleife beruhen. Aufgrund der sehr variablen Resorptionsrate von Furosemid kann besonders bei Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz die Therapie mit Schleifendiuretika, die eine stabilere, fast vollständige Resorption haben, wie Piretanid oder Torasemid, günstiger sein.

Bei einer **Diuretikaresistenz** unter Monotherapie mit einem Schleifendiuretikum hat sich die Kombination mit einem Thiazid oder thiazidähnlichen Diuretikum als effektiv erwiesen. Durch das Schleifendiuretikum, das die Natrium-Wasser-Rückresorption in der Henleschen Schleife blockiert, wird mehr Natrium im distalen Tubulus angeboten. Eine zusätzliche Blockade der Resorption dieses erhöhten Natriumangebots im distalen Tubulus durch Thiazide kann die Effektivität der Diurese potenzieren (■ Abb. 5.19). Die Thiaziddiuretikatherapie im Rahmen dieser sequentiellen Nephronblockade ist auch bei einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min wirksam. Ggf. kann die weitere Gabe von Spironolacton einen zusätzlichen diuretischen Effekt im Rahmen der sequentiellen Nephronblockade erzielen. Ist dies nicht erfolgreich, so ist eine Steigerung des Natriumangebotes in der Henleschen Schleife und damit eine Erhöhung der Schleifendiuretikawirkung durch die Kombination mit einem Carboanhydrasehemmer (z. B. Acetazolamid) zu versuchen. Bei einigen Patienten muss auch eine intermittierend intravenöse Diuretikaapplikation erfolgen. Als ultima Ratio kann eine extrakorporale Flüssigkeitsextraktion mittels Hämofiltration erforderlich werden (► Übersicht 5.10).

- Kaliumsparende Diuretika sind bei persistierender Hypokaliämie trotz ACE-Hemmertherapie indiziert (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C).



■ **Abb. 5.19.** Schematische Darstellung eines Nephrons unter Kontrollbedingungen nach Gabe eines Schleifendiuretikums und nach Gabe der Kombination von Schleifendiuretika und Thiaziden. Durch die Gabe eines Thiazides zum Schleifendiuretikum kann die Natriumausscheidung etwa

um den Faktor 8 erhöht werden. Dies liegt an einer Hemmung des in distalen Tubulusabschnitten nach Gabe eines Schleifendiuretikums kompensatorischen Auftretens einer vermehrten Rückresorption von Natrium und Wasser

Übersicht 5.10. Behandlungsprinzipien zur Elimination retinierter Flüssigkeit bei dekompensierter Herzinsuffizienz

- Allgemein
 - Körperliche Schonung (Bettruhe)
 - Bilanzierte Flüssigkeitszufuhr
 - Kochsalzrestriktion
- Medikamentös
 - Vor- und Nachlastreduktion
 - Diuretika im engeren Sinn
 - ggf. inotropisierende Maßnahmen
- Extrakorporaler Flüssigkeitsentzug
 - Hämofiltration

Kaliumsparende Diuretika werden zum Ausgleich einer Hypokaliämie unter Saluretika eingesetzt. Bei begleitender ACE-Hemmermedikation ist wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie mit einer einschleichenden niedrigen Dosierung unter regelmäßigen Kaliumkontrollen zu beginnen. Aldosteron-Antagonisten senken darüber hinaus in niedriger Dosierung (12,5–50 mg/Tag) bei Patienten mit schwerster systolischer Herzinsuffizienz (Spironolacton, RALES-Studie) sowie beim Postinfarktpatienten mit symptomatischer systolischer Dysfunktion (Ejektionsfraktion <40%, Eplerenon, EPHEsus-Studie) die Sterblichkeit (► Abschn. 5.6.4 Aldosteronantagonisten).

Dosierung

Die Dosierung von Diuretika richtet sich nach der symptomatischen Besserung und dem Rückgang der Flüssigkeitsansammlung. Bei milden Ödemen sollte die Dosierung zunächst niedrig gewählt werden, um Hypotonien zu vermeiden (■ Tab. 5.7). Bei dekompensierten Patienten hingegen wird initial meist mit Schleifendiuretika hochdosiert begonnen und die Medikation im Weiteren reduziert. Im Rahmen der Rekompensation sollte der tägliche Gewichtsverlust bei etwa 500 mg liegen, jedoch 1 kg/Tag nicht überschreiten. Da die Flüssigkeitsausschwemmung mit

einem erhöhten Thrombembolierisiko assoziiert ist, sollte eine prophylaktische Heparinisierung erwogen werden. Die Diuretikatherapie sollte von einer Einschränkung der Trinkmenge sowie einer täglichen Gewichtskontrolle begleitet werden.

Kaliumsparende Diuretika werden speziell bei einer begleitenden ACE-Hemmermedikation niedrig dosiert begonnen. Die Dosis sollte unter regelmäßiger Kaliumkontrolle langsam angepasst werden.

Nebenwirkungen/Interaktionen

Die häufigste Nebenwirkung einer Diuretikatherapie sind Veränderungen des Elektrolythaushaltes. Von besonderer Bedeutung ist eine Hypokaliämie unter Thiaziden und Schleifendiuretika (► Übersicht 5.11).

Übersicht 5.11. Klinische Auswirkungen eines allgemeinen Kaliummangels

- Neuromuskuläre Substrate
 - Herabgesetzte Erregbarkeit von Nerven und Muskeln, Adynamie
- Nierenfunktion
 - Gestörte Harnkonzentrierung mit Polyurie
 - Gesteigerte Ausscheidung von Wasserstoffionen (metabolische Alkalose)
- Herz
 - EKG-Veränderungen: PQ, St-T, QT, TU
 - Gesteigerte Glykosidempfindlichkeit, Herzdilatation
- Gastrointestinaltrakt
 - Darmparalyse
- Weitere Auswirkungen
 - Beeinflussung der Kohlenhydrattoleranz
 - Beeinflussung des Säuren-Basen-Gleichgewichts
 - Beeinflussung des allgemeinen Zellstoffwechsels (Elektrolyte, aktiver Stofftransport),
 - Einfluss auf den arteriellen Gefäßtonus,
 - Hemmung der Aldosteronproduktion u. a.

Da bei allen Diuretika das Wirkprinzip auf einer Natriurese beruht, werden nicht selten speziell bei mangelnder Therapiekontrolle Hyponatriämien beobachtet. Eine diuretikainduzierte Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verstärkt über eine Stimulation der ADH-Sekretion eine Hyponatriämie zusätzlich. Zumeist besteht bei der Herzinsuffizienz jedoch kein absoluter Natriummangel, sondern eher eine Verdünnungshyponatriämie.

Unter einer Langzeitbehandlung mit Thiazid- und Schleifendiuretika können Stoffwechselstörungen im Sinne einer verminderten Glukosetoleranz, einer Hyperurikämie sowie einer Erhöhung der Serum-Triglyceride und der VLDL- und LDL-Cholesterine auftreten. Als seltenere Nebenwirkungen werden allergische Reaktionen besonders auf Sulfonamidderivate beobachtet. Unter Thiaziden wurden Pankreatitiden, unter Furosemid und Thiaziden Nephritiden beschrieben. Schleifendiuretika können ototoxisch wirken. Unter Spironolacton tritt in bis zu 10% bei Männern eine teilweise schmerzhaftige Gynäkomastie auf.

Die gleichzeitige Gabe von Diuretika und nichtsteroidalen Antirheumatika ist zu vermeiden. Nichtsteroidale Antirheumatika können über die Hemmung der Prostaglandinsynthese und damit eine verminderte präglomeruläre Vasodilatation die natriuretischen Effekte von Diuretika abschwächen bzw. aufheben. Hierdurch kann bei herzinsuffizienten Patienten unter Diuretikatherapie eine Flüssigkeitsretention und Nierenfunktionsstörung induziert werden.

5.6.4 Aldosteronantagonisten

Wirkmechanismus

Die Produktion und Sekretion von Aldosteron wird in der Nebenniere durch Angiotensin II stimuliert. Außer in der Nebenniere wird Aldosteron beim Menschen auch in vaskulären Zellen synthetisiert. Im Rahmen der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einem Anstieg von Aldosteron. Die Plasma-Aldosteron-Konzentration herzinsuffizienter Patienten kann dabei das 20-fache von normalen gesunden Kontrollpersonen erreichen, zum einen aufgrund der erhöhten Produktion, zum anderen durch eine verminderte hepatische Clearance. Darüber hinaus stellt Kalium einen wesentlichen physiologischen Stimulator für die Aldosteronsynthese dar. In einem Regelmechanismus steigert Aldosteron die Sekretion von Kalium im Urin, Stuhl und Schweiß und wirkt hierdurch einer Hyperkaliämie entgegen.

Zunächst wurde die pathophysiologische Bedeutung von Aldosteron bei der Herzinsuffizienz in einer verstärkten Natriumretention und Kalium- wie auch Magnesiumausscheidung gesehen. Hierdurch kann klinisch eine Überwässerung und Ödembildung resultieren. Die Elektrolytstörungen begünstigen potentiell maligne Herzrhythmusstörungen. Darüber hinaus wurde zunächst angenommen, dass eine optimal dosierte ACE-Hemmertherapie zu einer Normalisierung der Aldosteron-Spiegel führt. Tatsächlich aber findet sich unter einer Langzeitbehandlung mit ACE-Hemmern keine vollständige Suppression von Angiotensin II und Aldosteron, bei einigen Patienten steigen mit der Zeit die Aldosteronwerte sogar wieder an. Neben der natriumretinierenden Wirkung hat Aldosteron jedoch zudem, besonders zusammen mit Angiotensin II, wesentliche pathophysiologische Effekte auf das kardiovaskuläre System. So führt Aldosteron zu einer endothelialen Dysfunktion und Fibrosierung des ventrikulären Myokards und der Gefäße. Dementsprechend

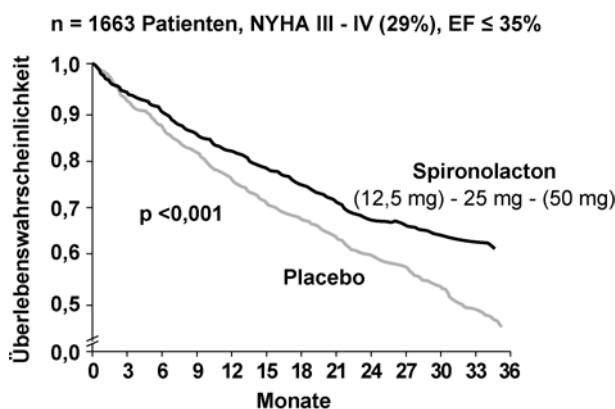
wirkt die Antagonisierung von Aldosteron bei chronischer Herzinsuffizienz zum einen diuretisch. Darüber hinaus inhibieren Aldosteronantagonisten das kardiale und vaskuläre Remodeling.

Indikationen/Klinische Studien

Bei therapierefraktären Ödemen hat sich die Gabe des Aldosteronantagonisten Spironolacton zusätzlich zu einem Schleifendiuretikum und Thiazid im Rahmen einer sequentiellen Nephronblockade als effektiv erwiesen. Darüber hinaus kommt Spironolacton bei einer diuretikainduzierten Hypokaliämie zum Ausgleich der Serumkaliumwerte eine Bedeutung bei der Herzinsuffizienz zu (s. oben, ► Abschn. 5.7.3 Diuretika).

- Die **Indikation** zu einer niedrig dosierten Aldosteronantagonistherapie (12,5–50 mg/Tag) besteht bei Patienten mit schwerster systolischer Herzinsuffizienz (NYHA III bis IV) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B) und bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter Pumpfunktion (EF \leq 40%) und Herzinsuffizienzzeichen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

Neben der diuretischen Wirkung wurde in zwei großen prospektiv randomisierten Studien der Effekt einer Aldosteronrezeptorblockade in niedriger Dosierung auf die Prognose und Morbidität herzinsuffizienter Patienten untersucht. Man geht davon aus, dass im Niedrigdosisbereich Aldosteronantagonisten dominierend eine hemmende Wirkung auf die unerwünschten Aldostereffekte im Rahmen des kardialen und vaskulären Remodeling haben. In der RALES-Studie wurden schwerst herzinsuffiziente Patienten mit einer Ejektionsfraktion \leq 35% im NYHA-Stadium III oder IV zwischen niedrig dosiertem Spironolacton (25–50 mg/Tag) und Placebo randomisiert. Spironolacton verminderte die Gesamtmortalität um etwa 30% (■ Abb. 5.20). Dies beruhte u. a. auf einer Reduktion der plötzlichen Herztodesrate. Darüber hinaus führte Spironolacton zu einer Abnahme der Krankenhauseinweisungen, einer Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, einer Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme und Belastbarkeit. Relevante Hyperkaliämien waren in beiden Therapiearmen selten und nicht signifikant unterschiedlich. Jedoch traten unter Spironolacton bei Männern in etwa 10% eine Gynäkomastie oder ein Brustschmerz auf. Als Anhalt dafür, dass Spironolacton tatsächlich die kardiale und vaskuläre Fibrosierung hemmt, fand sich eine signifikante Abnahme von Kollagenspaltprodukten unter Spironolacton im Vergleich zu Placebo, ein Marker für den »collagen turnover«.



■ **Abb. 5.20.** Spironolacton reduziert bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo die Sterblichkeit (RALES-Studie)

■ **Tab. 5.8.** Aldosteronantagonisten-Dosierung bei Herzinsuffizienz

Therapieziel	Dosis [mg/Tag]
Diuretische Therapie	50–200 mg/Tag
Therapie einer Hypokaliämie	50–200 mg/Tag
Prognoseverbesserung bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz (Spironolacton)	12,5–50 mg/Tag
Postinfarziell bei systolischer symptomatischer Herzinsuffizienz (Eplerenon)	12,5–50 mg/Tag

In einem anderen Patientenkollektiv, bei Postinfarktpatienten (3–14 Tage nach Myokardinfarkt) mit systolischer Kontraktionsstörung (Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) und Herzinsuffizienzsymptomen wurde der Effekt des Aldosteronantagonisten Eplerenon im Vergleich zu Placebo analysiert (EPHESUS-Studie). Auch in diesem Patientenkollektiv fand sich eine signifikante Mortalitätssenkung mit Reduktion der plötzlichen Herztodesrate durch die Aldosteronblockade. Relevante Hyperkaliämien traten bei 5,5% der Patienten unter Eplerenon im Vergleich zu 3,9% in der Placebogruppe auf. Da Eplerenon selektiv den Mineralokortikoidrezeptor blockiert und keinen Effekt auf den Glukokortikoid-, Progesteron- oder Androgenrezeptor ausübt, traten keine gehäuften Gynäkomastien unter Aldosteronblockade auf.

Bei mild-moderater systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) konnte Eplerenon hingegen weder die Symptomatik verbessern, noch führte es zu einem Reverse-Remodeling des Ventrikels. Hingegen traten vermehrt Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz) auf, so dass bei diesen Patienten Aldosteronantagonisten nicht gegeben werden sollten.

Dosierung

Zur diuretischen Wirkung oder zum Ausgleich einer Hypokaliämie wird Spironolacton in einer Dosierung von initial 100–200 mg/Tag, als Erhaltungsdosis nach zumeist 6 Tagen in einer Dosierung von 50 bis maximal 200 mg/Tag verordnet (■ Tab. 5.8). Wenn gleichzeitig eine ACE-Hemmertherapie durchgeführt wird, wie dies bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in der Regel der Fall sein sollte, ist zunächst eine niedrige Dosierung zu wählen und regelmäßige Kontrollen der Kaliumwerte und Retentionswerte durchzuführen.

Zur Prognoseverbesserung sollten bei schwerst herzinsuffizienten Patienten sowie beim Postinfarktpatienten mit systolischer Kontraktionsstörung und Herzinsuffizienzbeschwerden einschleichend eine niedrig dosierte Aldosteronantagonistherapie durchgeführt werden. Zunächst ist meist eine Dosierung von 25 mg/Tag sinnvoll (■ Tab. 5.8). Liegt jedoch eine chronische Niereninsuffizienz vor mit Serum-Kreatininwerten $>1,5$ mg/dl sollte die Initialdosierung nicht über 12,5 mg am Tag liegen, ggf. ist unter Kontrolle der Nierenfunktionswerte und Kaliumwerte dann eine schrittweise Dosissteigerung bis maximal 50 mg sinnvoll.

Nebenwirkungen/Interaktionen

Die wesentlichste Nebenwirkung von Aldosteronantagonisten speziell in Kombination mit ACE-Hemmern stellt eine Hyperkaliämie dar. Diese kann auch bei niedrig dosierter Therapie besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion auftreten. In der EPHESUS-Studie wurde daher auch niedrig dosiertes Eplerenon nicht oberhalb eines Serumkreatininwertes von 2,5 mg/dl ver-

ordnet. Bei schwerster Herzinsuffizienz ist häufig durch die begleitende hochdosierte Furosemidgabe das Risiko für eine Kaliumerhöhung gering. In jedem Fall muss eine regelmäßige Kontrolle der Kreatininwerte und der Kaliumwerte erfolgen, besonders bei initialer Einleitung der Therapie. Darüber hinaus besteht unter Aldosteronantagonistengabe die Möglichkeit der Induktion einer Hypotonie und Hypovolämie. Bei Männern treten unter Spironolacton in bis zu 10% Veränderungen der Stimmlage und/oder eine teilweise schmerzhafte Gynäkomastie auf. Diese Effekte werden aufgrund der selektiven Blockade des Mineralokortikoidrezeptors unter Eplerenon nicht beobachtet. Zur Behandlung potentieller Intoxikationen mit Aldosteronantagonisten steht ein Ausgleich der Elektrolytstörungen ganz im Vordergrund.

Aldosteronantagonisten sollten wegen der erhöhten Gefahr einer Hyperkaliämie nicht mit anderen kaliumsparenden Diuretika gemeinsam verordnet werden. Darüber hinaus verstärkten nichtsteroidale Antiphlogistika das Hyperkaliämierisiko. Aldosteronantagonisten erhöhen Digoxinserumspiegel.

Kontraindikationen

Als wesentliche Kontraindikationen sind zu nennen:

- Hyperkaliämie bzw. Hyponatriämie
- akutes Nierenversagen oder Anurie
- fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance <30 ml/min).

5.6.5 AT1-Rezeptorantagonisten

Wirkmechanismus

Bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS). Angiotensin II führt über eine Stimulation des AT1-Rezeptors zu zahlreichen pathophysiologischen Mechanismen, wie einer Vasokonstriktion, Myozytenhypertrophie, Flüssigkeitsretention und kardialen/vaskulären Fibrosierung. Demgegenüber scheinen über den AT2-Rezeptor günstige, antiproliferative und vasodilatorische Effekte gesteuert zu werden. AT1-Antagonisten blockieren selektiv den AT1-Rezeptor und hemmen damit die über diesen Rezeptor vermittelten ungünstigen pathophysiologischen Wirkungen. Möglicherweise führt dies indirekt zu einer vermehrten Stimulation des AT2-Rezeptors.

Angiotensin II wird zu einem großen Teil über das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) aus Angiotensin I gebildet. Dieser Anteil kann durch ACE-Hemmer inhibiert werden. Darüber hinaus wird Angiotensin II jedoch auch unabhängig von ACE durch gewebeständige Chymasen generiert. Es gibt Anhalte dafür, dass am menschlichen Herzen bis zu 85% des Angiotensin II lokal entsteht. Daher wurde postuliert, dass durch AT1-Rezeptorantagonisten im Vergleich zu ACE-Hemmern evtl. eine effektivere Blockade des RAAS erzielt werden könne.

Im Gegensatz zu ACE-Hemmern führen AT1-Antagonisten zu keiner relevanten Veränderung und damit keiner Steigerung der Bradykinine. Bradykinine haben bei der Herzinsuffizienz wahrscheinlich günstige Wirkungen durch eine gesteigerte Produktion von NO und anderen vasoaktiven Substanzen. Andererseits wird über Bradykinine die Entstehung des angioneurotischen Ödems vermittelt. Bei einer möglichen Kombinationstherapie aus einem ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorblocker wären beide Mechanismen zu berücksichtigen.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Die Mehrzahl der AT1-Antagonisten wirkt über eine direkte kompetitive Bindung an die Angiotensin II-Bindungsstelle. Die Selektivität aller AT1-Antagonisten für den AT1-Rezeptor versus den AT2-Rezeptor ist sehr hoch (>10000). Die Substanzen weisen jedoch gewisse Unterschiede hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auf. Einige AT1-Antagonisten wie Eprosartan, Irbesartan und Telmisartan werden als aktive Substanzen verabreicht. Candesartan und Olmesartan hingegen sind »Pro-drugs«, die bei der gastrointestinalen Absorption in die aktive Substanz metabolisiert werden. Losartan wird in der Leber in den aktiven Metaboliten (EXP 3171) überführt.

Auch hinsichtlich der Gewebegängigkeit unterscheiden sich die einzelnen AT1-Antagonisten. So liegt z. B. für Candesartan und Telmisartan eine höhere Gewebepenetration im Vergleich zu Losartan und Irbesartan vor. Inwieweit dies jedoch klinische Relevanz hat, ist derzeit unbekannt. Die Halbwertszeit der AT1-Antagonisten schwankt zwischen 5 h (z. B. Eprosartan) bis >20 h (Telmisartan). AT1-Antagonisten werden zu variablen Anteilen renal und hepatisch eliminiert. Telmisartan weist die geringste renale Ausscheidung (<2%) auf.

Indikationen/Klinische Studien

Die **Indikation** für eine Therapie mit AT1-Rezeptorantagonisten bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz besteht als »Second-line«-Medikation bei Patienten, die keine ACE-Hemmer vertragen oder wegen Kontraindikationen nicht erhalten können (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

In einer ersten Herzinsuffizienzstudie mit AT1-Antagonisten (ELITE 1-Studie) wurde als primärer Endpunkt eine Änderung des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl unter Losartan im Vergleich zu dem ACE-Hemmer Captopril untersucht. Bei 722 Patienten im Alter über 65 Jahre mit systolischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II bis IV ergab sich kein signifikanter Unterschied. In dieser Untersuchung fand sich ein Anhalt für eine verminderte Gesamtsterblichkeit unter Losartan, was jedoch keinen primären Endpunkt in dieser Studie darstellte und in weiteren Studien nicht bestätigt werden konnte. In der ELITE-2-Studie fand sich kein signifikanter Überlebensunterschied zwischen dem AT1-Antagonisten Losartan (50 mg/Tag) im Vergleich zum ACE-Hemmer Captopril (3-mal 50 mg/Tag) bei systolischer symptomatischer Herzinsuffizienz (EF ≤40%); tendenziell war der ACE-Hemmer etwas besser. Unter AT1-Antagonistherapie kam es jedoch zu weniger Nebenwirkungen (besonders Husten), was zu einer geringeren Therapieabbruchrate führte. Bei einem anderen Patientenkollektiv, nämlich Postinfarktpatienten mit Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion (EF ≤40%) wurde ein ähnliches Studiendesign verfolgt (OPTIMAAL-Studie). Auch hier fand sich eine geringfügige Unterlegenheit des AT1-Antagonisten Losartan (12,5–50 mg/Tag) versus Captopril (3-mal 12,5 mg bis 3-mal 50 mg/Tag) bezüglich der Gesamtsterblichkeit, was jedoch statistisch ebenfalls nicht signifikant war. Eine höhere Dosierung von Losartan (150 mg/Tag) verminderte die Sterblichkeit und Zahl der Krankenhausaufnahmen im Vergleich zu einer Dosierung von 50 mg/Tag, führte aber häufiger zu Nebenwirkungen (Hyperkaliämie, Niereninsuffizienz; HEAAL Studie).

Im Vergleich zu Placebo konnte der AT1-Antagonist Candesartan mit hoher Zieldosis von 32 mg/Tag bei 2028 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF ≤40%) und ACE-Hemmerun-

verträglichkeit (meist Husten) den kombinierten Endpunkt aus Sterblichkeit und Krankenhauseinweisungen signifikant reduzieren (CHARM-Alternative-Studie).

Die additive Gabe eines AT1-Antagonisten zu einem ACE-Hemmer und Betablocker bei systolischer Herzinsuffizienz hat keinen Effekt auf die Gesamtsterblichkeit, senkt aber die Rate an Krankenhausaufnahmen. Dies soll wegen potentieller Nebenwirkungen nur erwogen werden, wenn nicht auch noch ein Aldosteronantagonist gegeben wird.

Hierzu sind zwei Studien mit jeweils hochdosiertem AT1-Antagonisten durchgeführt worden (Val-Heft-Studie Valsartan 160 mg/Tag; CHARM-Added Studie Candesartan 32 mg/Tag), die ähnliche Ergebnisse erbrachten. Wahrscheinlich profitieren entsprechend von Subgruppenanalysen die Patienten besonders, die bereits mit einer optimalen Dosis des ACE-Hemmers und Beta-Blockers therapiert werden, was auch Grundvoraussetzung für diese Kombinationstherapie sein sollte. Die Kombination eines AT1-Antagonisten mit einem ACE-Hemmer birgt natürlich das Risiko vermehrter Hyperkaliämien. Daher ist eine regelmäßige Kontrolle der Kaliumwerte im Serum und der Nierenfunktion erforderlich. Nach akutem Myokardinfarkt mit schlechter Pumpfunktion hat es sich generell nicht bewährt, zu einem ACE-Hemmer einen AT1-Antagonisten zu geben. Bei diesen Postinfarktpatienten wurde kein Vorteil erzielt, es traten aber mehr Nebenwirkungen auf (VALIANT-Studie).

Dosierung

Wie ACE-Hemmer sollten auch AT1-Antagonisten bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz langsam und einschleichend dosiert werden (■ Tab. 5.9). Eine niedrige initiale Einstiegsdosis sollte je nach subjektivem Befinden des Patienten in 1- bis 2-wöchigen Abständen verdoppelt werden, bis die Zieldosierung erreicht wird. Einige Tage nach Dosiserhöhung sollten die Retentionswerte überprüft werden.

Die Zieldosen der AT1-Antagonisten in der Herzinsuffizienztherapie sind höher als Dosierungen, die in der Hypertoniebehandlung zum Einsatz kommen. Diese hohen Dosen sind für einen positiven Effekt bei der Herzinsuffizienz wahrscheinlich erforderlich.

Nebenwirkungen/Interaktionen

Die Nebenwirkungen von AT1-Rezeptor-Antagonisten ähneln denen der ACE-Hemmer, treten jedoch seltener auf. Speziell Husten, der bei ACE-Hemmern oft sehr störend sein kann, wird nur in Einzelfällen durch AT1-Antagonisten ausgelöst. Andererseits kann es, wie bei ACE-Hemmern, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle der Serumkalium- und Kreatininspiegel ist empfehlenswert. Darüber hinaus ist bei schwerer Herzinsuffizienz oder intravaskulärem Volumenmangel das Auftreten symptoma-

■ Tab. 5.9. Dosierung von AT1-Antagonisten bei systolischer Herzinsuffizienz

AT1-Antagonist	Handelsname	Einstiegsdosis [mg/Tag]	Zieldosis [mg/Tag]
Candesartan	Atacand, Blopress	1-mal 4	1-mal 32
Losartan	Lorzaar	1-mal 12,5	1-mal 50
Valsartan	Diovan, Provas	2-mal 40	2-mal 160

tischer Hypotonien möglich. Vor der Therapieeinleitung kann eine Reduktion der Diuretikadosierung sinnvoll sein. Auch bei AT1-Antagonisten kann in Einzelfällen ein potentiell lebensbedrohliches Angioödem auftreten.

Kontraindikationen

AT1-Antagonisten sollten nicht bei der Anamnese eines Angioödems unter AT1-Antagonisten oder ACE-Hemmern verordnet werden. Darüber hinaus besteht eine Kontraindikation gegen AT1-Antagonisten bei schwerer Niereninsuffizienz, schwerer Leberschädigung oder Cholestase sowie bei einer Hyperkaliämie.

5.6.6 Herzglykoside

Wirkmechanismus

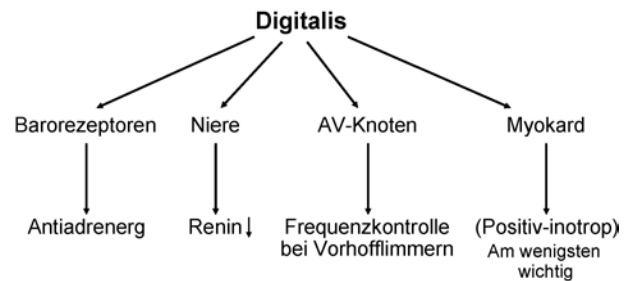
Herzglykoside sind Naturstoffe verschiedener Pflanzen. Sie kommen zum Beispiel im roten oder wolligen Fingerhut, in der Meerzwiebel oder in Maiglöckchen vor. In der Pharmakotherapie werden zumeist methylierte oder acetylierte Glykosidderivate verwandt. Herzglykoside binden an die zellmembranständige Natrium-Kalium-ATPase. Die Natrium-Kalium-ATPase tauscht in einem Magnesium- und ATP-abhängigen Prozess intrazelluläre Natriumionen gegen Kaliumionen in einem Verhältnis von 3:2 aus. Durch eine spezifische Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase durch Herzglykoside steigt die intrazelluläre Natriumkonzentration an. Dies bewirkt eine Aktivierung des Natrium-Kalzium-Gegentransportsystems, das die Natriumionen aus der Zelle und im Gegenzug Kalziumionen in die Zelle transportiert. Insgesamt resultiert eine erhöhte intrazelluläre Kalziumaktivität, die eine verstärkte Kontraktion der kontraktilen Proteine in der Herzmuskelzelle vermittelt.

Dieser positiv-inotrope Effekt scheint jedoch nicht allein für die Glykosidwirkung bei Herzinsuffizienz verantwortlich zu sein. Es gibt Anhalte dafür, dass ein wesentlicher Effekt der Digitalisglykoside darüber hinaus auf einer Enzyminhibition in nichtkardialen Gewebe beruht (■ Abb. 5.21). Die Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase in basalen afferenten Nervenfasern führt zu einer Sensibilisierung kardialer Barorezeptoren, was in einer Abnahme der sympathischen Aktivität des zentralen Nervensystems resultiert. Zudem vermindert Digitalis durch eine Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase in der Niere die renal tubuläre Natriumrückresorption. Hierdurch steigt das Natriumangebot im distalen Tubulus, was zu einer Suppression der Reninausschüttung der Niere führt. Diese pathophysiologischen Beobachtungen sprechen dafür, dass Herzglykoside bei der Herzinsuffizienz über ihren positiv-inotropen Effekt hinaus wahrscheinlich durch eine Modulation der neurohumoralen Dysregulation günstig wirken.

Die Affinität der Herzglykoside an die Natrium-Kalium-ATPase wird durch vorhandene Elektrolytkonzentrationen beeinflusst und wesentlich durch eine Hypokaliämie oder Hyperkaliämie gesteigert.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Verschiedene Herzglykoside unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihrer Pharmakodynamik, haben aber deutlich unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften. In Deutschland werden am häufigsten Digoxin, Digitoxin und halbsynthetische Glykoside (Beta-Acetyldigoxin, Beta-Methyldigoxin etc.) eingesetzt. Der Wirkungseintritt der Herzglykoside nach intravenöser Gabe beträgt 10–40 min, das Maximum der Wirkung wird erst nach



■ Abb. 5.21. Wirkmechanismen von Digitalis bei chronischer Herzinsuffizienz

einigen Stunden erreicht. Nach oraler Einnahme von Digoxin oder Digitoxin ist erst nach mehreren Stunden mit einer messbaren Wirkung zu rechnen. Digoxinpräparate haben eine Bioverfügbarkeit von 50–90%, die Bioverfügbarkeit von Digitoxin liegt hingegen bei fast 100%. Digoxin hat bei normaler Nierenfunktion eine Halbwertszeit für die Elimination von 40–45 h, für Digitoxin liegt die Halbwertszeit unabhängig von der Nierenfunktion bei 7–9 Tagen. Strophanthin hat wegen unzuverlässiger und geringer oraler Resorption und auch bei intravenöser Gabe unvorhersehbarer, variabler Abklingquote keine klinische Bedeutung.

Indikationen/Klinische Studien

Vorhofflimmern. Bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern oder -flattern eignen sich Herzglykoside zur Kontrolle der atrioventrikulären Überleitung und damit der Kammerfrequenz. Digitalis vermindert die Herzfrequenz in Ruhe, hat jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf einen belastungsinduzierten Herzfrequenzanstieg. Hierzu bietet sich eine Kombinationstherapie aus einem Herzglykosid mit einem Betablocker (z. B. Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) an. Bei chronischer Herzinsuffizienz muss die Betablockermedikation selbstverständlich niedrig dosiert und langsam einschleichend eingeleitet werden (► Abschn. 5.6.2 Betablocker).

Eine Kontrolle der Kammerfrequenz kann prinzipiell auch durch Kalziumantagonisten vom Verpamiltyp erreicht werden. Da diese jedoch eine ausgeprägte negativ inotrope Wirkung haben und bei chronischer Herzinsuffizienz zu einer Übersterblichkeit führen können, sind Betablocker bei systolischer Herzinsuffizienz wenn möglich vorzuziehen. Herzglykoside begünstigen nicht die Konversion in einen Sinusrhythmus. Bei paroxysmalem Vorhofflimmern sind Herzglykoside ebenfalls nur zur Reduktion der Kammerfrequenz geeignet, sie haben keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Arrhythmieepisoden.

Sinusrhythmus. In mehreren kurz angelegten placebokontrollierten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Herzglykoside über eine Zeit von 1–3 Monaten die Symptomatik, Lebensqualität und Belastbarkeit von Patienten mit milder und moderater Herzinsuffizienz verbessern können. In »Auslass«-Untersuchungen wurde belegt, dass bei Patienten, die als Grundmedikation Herzglykoside, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, nach randomisiertem Absetzen der Herzglykosidmedikation eine signifikant häufigere Verschlechterung der Herzinsuffizienzsymptomatik im Vergleich zu der Gruppe mit fortgeführter Digitalistherapie auftrat.

Darüber hinaus liegt eine große prospektiv randomisierte Studie (DIG-Studie) vor, in der die zusätzliche Gabe von Herzgly-

kosiden zu einer Basismedikation mit Diuretika und ACE-Hemmern untersucht wurde. In der Gesamtpopulation ergab sich kein Einfluss der Herzglykoside auf die Überlebensrate. Der kombinierte Endpunkt aus Tod und Krankenhausaufnahme wegen zunehmender Herzinsuffizienz-Beschwerden trat hingegen unter Digitalis signifikant seltener auf. Der Vorteil der Herzglykoside war besonders ausgeprägt bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejektionsfraktion <25%) sowie bei schwerster Herzinsuffizienzsymptomatik im NYHA-Stadium III-IV. Einschränkung muss zu den Ergebnissen der DIG-Studie erwähnt werden, dass keine Angaben über die Häufigkeit einer Betablockermedikation gegeben wurden.

In retrospektiven Analysen der DIG-Studie fand sich, dass Patienten mit einem niedrigen Digoxinspiegel im Serum von 0,5–0,8 ng/ml eine um 6,3% verminderte Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten der Placebogruppe hatten. Kein Effekt auf die Mortalität wurde bei einem mittleren Digoxinspiegel von 0,9–1,1 ng/ml beobachtet, während Patienten mit hohen Digoxinkonzentrationen über 1,1 ng/ml, die aber ebenfalls außerhalb des toxischen Bereiches lagen, eine Übersterblichkeit (11,8%) aufwiesen. Dies spricht noch nicht generell gegen den Einsatz von Herzglykosiden bei der chronischen systolischen Herzinsuffizienz. Auf dem Boden dieser Post-hoc-Analysen sollten jedoch nur zurückhaltend bei herzinsuffizienten Patienten mit persistierenden Symptomen unter ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretikum (in der Regel NYHA-Stadium III-IV) Herzglykoside gegeben werden und niedrige Digoxinspiegel angestrebt werden.

Bei asymptomatischen Patienten mit Sinusrhythmus sollten Herzglykoside selbst bei eingeschränkter Pumpfunktion aufgrund ihrer potentiell proarrhythmischen Wirkung nicht eingesetzt werden. Herzglykoside eignen sich zudem nicht zur Stabilisierung des akut dekompensierten Patienten. Diese Patienten bedürfen primär einer meist intravenösen diuretischen und ggf. sogar inotropen Therapie.

Dosierung

Bei Digoxinderivaten kann mit der Erhaltungsdosierung (z. B. Lanicor 0,25 mg, Novodigal 0,20 mg, Digacin 0,25 mg) begonnen werden. Hierunter wird ein effektiver Wirkspiegel in 5–10 Tagen erreicht (■ Tab. 5.10). Eine Ausnahme stellt tachykardes Vorhofflimmern dar, bei dem eine raschere Aufsättigung angestrebt werden sollte. In diesen Fällen ist eine langsame intravenöse Gabe von 0,5 mg Digoxin und nach etwa 2 h eine weitere Gabe von 0,25 mg sinnvoll. Entscheidend ist die Dosisreduktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Dies ist besonders beim älteren Patienten zu berücksichtigen, bei denen häufig bereits bei normalen Serumkreatininwerten eine reduzierte Kreatininclearance vorliegt. Keine toxischen Nebenwirkungen

werden für Digoxin bei Plasmaspiegeln zwischen 0,5 bis 2,0 ng/ml erwartet. Bei Sinusrhythmus sollten jedoch niedrige Serumkonzentrationen (etwa 0,5–0,8 ng/ml) angestrebt werden, da es bei höheren Dosierungen wahrscheinlich zu einer Übersterblichkeit kommen kann.

Bei Digitoxin empfiehlt sich eine Gabe von 1,0–1,5 mg in 3–4 Tagen und dann eine Fortführung mit einer Erhaltungsdosis von in der Regel 0,07 mg (z. B. Digimerck minor) täglich. Auch bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen braucht keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Bei Serumspiegeln von 10–25 ng/ml Digitoxin sind keine toxischen Wirkungen zu erwarten. Bisher gibt es für Digitoxin jedoch keine Angaben hinsichtlich therapeutischer Zieldosierungen. Diese sollten auf der Basis pathophysiologischer Überlegungen im unteren o.g. Serumspiegelbereich liegen.

Nebenwirkungen/Interaktionen

Generell werden Herzglykoside meist gut toleriert. Nebenwirkungen werden in der Regel nur bei hoher Dosierung beobachtet. Als wesentlichste Nebenwirkungen sind zu nennen:

- verschiedenste Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Blockierungen, ventrikuläre Tachykardien, paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie mit Block)
- gastrointestinale Beschwerden (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit)
- neurologische Symptome (Sehstörungen, Desorientierung, Verwirrtheit).

Zumeist manifestieren sich Nebenwirkungen erst bei einem Digoxinspiegel oberhalb von 2 ng/ml bzw. Digitoxinspiegeln oberhalb von 25 ng/ml. Bei Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalziämie und Hypothyreose können sich aber Symptome auch bereits bei niedrigeren Serumspiegeln zeigen. Eine Begleitmedikation mit Chinidin, Verapamil, Diltiazem, Spironolacton, Propafenon oder Amiodaron kann die Herzglykosidspiegel erhöhen. Bei einer gleichzeitigen Verordnung dieser Medikation muss die Digitalisdosierung entsprechend angepasst werden.

Vorgehen bei Digitalisintoxikation

Zumeist ist beim Auftreten von Digitalisnebenwirkungen das Absetzen der Herzglykosidmedikation ausreichend (► Übersicht 5.12). Steht eine Extrasystolie im Vordergrund, so hat sich eine Kaliumsubstitution als effektiv erwiesen, da hierdurch die Glykosidrezeptoraffinität reduziert wird. Zudem hat sich bei einigen Patienten mit Arrhythmien eine Magnesiumtherapie intravenös bewährt. Bei höhergradigen ventrikulären Rhythmusstörungen erfolgt eine antiarrhythmische Therapie in üblicher Weise mit Amiodaron (z. B. Cordarex 5 mg/kg i.v.) oder mit Lidocain

■ Tab. 5.10. Herzglykosidtherapie bei Herzinsuffizienz mit normaler Nierenfunktion

Herzglykosid	Langsame Sättigung (Gesamtdosis [mg]) über 2–5 Tage	Erhaltungsdosis (mg)	Elimination	Tägliche Abklingquote (%)	toxische Plasmaspiegel (ng/ml)	Wesentliche Nebenwirkungen*
Digitoxin	1,0–1,5	0,07	hepatisch/renal	7	>25 (Digitoxin)	AV-Blockierung
Digoxin	1,0–1,5	0,25–0,5	renal	20	>2,0 (Digoxin)	ventrikuläre Tachykardien
β-Acetyldigoxin	1,0–1,5	0,2–0,4	renal	20	>2,0 (Digoxin)	Farbsehstörungen
β-Methyldigoxin	0,8–1,6	0,1–0,3	renal	15–20	>2,0 (Digoxin)	Übelkeit

* Gilt für alle Herzglykoside, erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei Hypokaliämie

(z. B. Xylocain 100 mg i.v.) bzw. durch elektrische Defibrillation. Bei Bradykardien oder AV-Blockierungen kann Atropin 0,5–2 mg i.v. erfolgreich sein. Persistieren eine Bradykardie oder ein AV-Block unter dieser Medikation, besteht die Indikation zu einer temporären Schrittmacherversorgung. Bei schweren Herzglykosidintoxikationen wird die Antagonisierung mit Hilfe von Digoxinantikörpern erforderlich (Digitalis Antidot BM® 160 mg i.v. über 15 min, ggf. weitere Infusion von 160 mg kontinuierlich über 2 h). Diese FAB-Fragmente der IgG-Klasse binden Digoxin bzw. Digitoxin oder direkt den Herzglykosidrezeptor. Etwa 80 mg FAB-Fragmente neutralisieren 1 mg Digoxin oder Digitoxin im Körper.

Übersicht 5.12. Maßnahmen bei Digitalisintoxikation

- Absetzen der Herzglykosidtherapie
- Kaliumsubstitution (nach Serumwert)
- Magnesium i.v.
- Amiodaron oder Lidocain bei ventrikulären Tachykardien
- Atropin bei Bradykardie
- Defibrillation bei Kammerflimmern
- Schrittmacher
- Digitalis-Antidot BM

Kontraindikationen

Als wesentliche Kontraindikationen der Herzglykoside ist zu nennen:

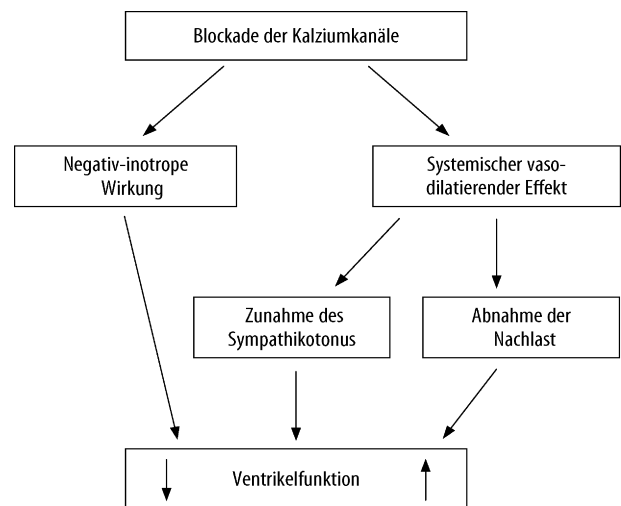
- AV-Blockierungen II. oder III. Grades
- Bradykardien im Rahmen eines Sick-Sinus-Syndroms oder Karotis-Sinus-Syndroms ohne Schrittmacherschutz
- Elektrolyststörungen (Kalium, Kalzium, Magnesium)
- akzessorischen Leitungsbahnen (Wolf-Parkinson-White-Syndrom)
- obstruktive Kardiomyopathien mit Sinusrhythmus.

5.6.7 Kalziumantagonisten

Wirkmechanismus

Die Mehrzahl der Kalziumantagonisten wirken über eine Blockade der L-Typ-Kalziumkanäle an den Gefäßen vasodilatierend, am Myokard negativ-inotrop. Reflektorisch kommt es zu einer sympathoadrenergen Aktivierung. Der relative kardiale bzw. vaskuläre Effekt variiert zwischen verschiedenen Kalziumantagonisten (vorwiegend vaskulärer Effekt: Dihydropyridine; vorwiegend kardialer Effekt: Phenylalkylamine (Verapamil) und Benzothiazepine (Diltiazem)). Darüber hinaus liegen Substanzen vor, die die T-Typ-Kalziumkanäle blockieren. Seit der T-Kanalblocker Mibefradil vom Markt genommen wurde, stehen diese jedoch zurzeit klinisch nicht mehr zur Verfügung.

Die vasodilatierenden Effekte der Kalziumantagonisten werden mit Erfolg bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie und Angina pectoris eingesetzt. Bei Patienten mit erhaltener Pumpfunktion wird die negativ-inotrope Wirkung der Kalziumantagonisten durch die Sympathikusaktivierung kompensiert. Bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz hingegen sind Regulationsmechanismen aufgrund einer Barorezeptordysfunktion vermindert. Zudem erscheint eine weitere sympathoadren-



■ **Abb. 5.22.** Schematische Darstellung der hämodynamischen Wirkungen von Kalziumantagonisten

erge und neurohumorale Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz, die hier eine wesentliche Bedeutung für die Progression und Pathophysiologie der Erkrankung hat, als ungünstig (■ **Abb. 5.22**).

Indikationen/Klinische Studien

Bei Patienten mit linksventrikulärer systolischer Kontraktionsstörung konnte in Akutuntersuchungen durch die Gabe von Kalziumantagonisten eine kurzfristige hämodynamische Verbesserung mit Abnahme des linksventrikulären Füllungsdrucks und Zunahme des Herzminutenvolumens gezeigt werden. Diese Akuteffekte wurden jedoch in kontrollierten Langzeituntersuchungen keinesfalls bestätigt. Unter Nifedipin kam es bei Patienten im NYHA-Stadium II bis III nach einer 8-wöchigen Behandlungsdauer zu einem signifikant häufigeren Auftreten eines Lungenödems und von Krankenhausaufnahmen. Ähnliche ungünstige Effekte wurden bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz auch für die neueren Dihydropyridinderivate Nicardipin, Nisoldipin, Nitrendipin und Isradipin sowie für Verapamil und Diltiazem gefunden. Im Gegensatz zu Patienten mit postinfarziell erhaltener und nur leichtgradig eingeschränkter Pumpfunktion wurde für Diltiazem beispielsweise im Laufe von 12–52 Monaten bei Herzinfarktpatienten mit einer Auswurfraction unter 40% eine signifikante Zunahme kardialer Dekompensation beobachtet. Der ungünstige Effekt nahm mit dem Grad der Pumpfunktionseinschränkung zu.

Lediglich für die langwirksamen Dihydropyridinderivate Amlodipin und Felodipin wurde in doppelblind-randomisierten Studien keine Prognoseverschlechterung bei chronischer Herzinsuffizienz nachgewiesen. In der V-HeFT-III-Studie veränderten sich bei 450 männlichen Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II bis III unter Felodipin (2-mal 5 mg/Tag) zusätzlich zu einem ACE-Hemmer und Diuretikum die Belastbarkeit und Prognose im Vergleich zu Placebo nicht. Für die additive Gabe von Amlodipin (10 mg/Tag) zu einer Basismedikation mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Digitalis fand sich in der PRAISE-I-Studie bei schwerst herzinsuffizienten Patienten ebenfalls keine Übersterblichkeit. Unter Amlodipin traten im Vergleich zu Placebo symptomatische kardiale Ischämien und unkontrollierte Hypertensionen zwar seltener auf, Herzinsuffizienzzeichen wie

periphere und pulmonale Ödeme waren unter Amlodipin jedoch häufiger. Amlodipin führte zu keiner Änderung der Belastungstoleranz. In der Subgruppe von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie traten in der PRAISE-I-Studie im Vergleich zu Placebo seltener plötzliche Herztodesfälle auf. Dieser prognostisch günstige Effekt bei dilatativer Kardiomyopathie konnte jedoch in der nachfolgenden PRAISE-II-Studie bei 1650 Patienten im Laufe von 4 Jahren nicht bestätigt werden. In dieser zweiten Untersuchung fand sich im Vergleich zu Placebo auch bei dilatativer Kardiomyopathie keine Änderung der Gesamtsterblichkeit.

- Insgesamt besteht somit für Kalziumantagonisten bei der Therapie der chronischen systolischen Herzinsuffizienz in der Regel **keine Indikation**.

Lediglich bei therapierefraktärer Angina pectoris oder arterieller Hypertonie kann eine zusätzliche Medikation mit den langwirksamen Dihydropyridinkalziumantagonisten Amlodipin oder Felodipin erwogen werden. Andere Kalziumantagonisten sollten jedoch aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung und potentiellen Verschlechterung der Überlebensrate bei chronischer Herzinsuffizienz vermieden werden.

5.6.8 Vasodilanzien (außer ACE-Hemmer, AT1-Antagonist, Kalziumantagonist)

Die Auswurfleistung des Herzens wird durch Vor- und Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz beeinflusst. Bei der Herzinsuffizienz kommt es zu einer Volumenretention und somit zu einer Erhöhung der Vorlast durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems. Über die Sympathikusaktivierung kommt es über periphere α -Adrenozeptoren zu einer Vasokonstriktion mit der Konsequenz einer Erhöhung der Nachlast.

Im Sinne eines Circulus vitiosus führen diese beiden Mechanismen zu einer kardialen Mehrbelastung und kompromittieren die myokardiale Auswurfleistung (► Abschn. 5.2).

Diese Zusammenhänge sind die pathophysiologische Grundlage, um durch eine reine Vasodilanzientherapien ohne Beeinflussung der Kontraktilität eine hämodynamische Besserung zu erzeugen. Bei deutlich erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken führt die kombinierte arterielle und venöse Vasodilatation zu einer Vorlastsenkung mit Minderung der Luftnot und gleichzeitig einer Zunahme der Auswurfleistung des Herzens. Bei Vor-

liegen einer Myokardinsuffizienz mit nur leicht erhöhtem Füllungsdruck wird der Nutzen der Vasodilanzientherapie deutlich geringer, die Risiken können überwiegen. Die Konsequenz ist, dass die Auswurfleistung des Ventrikels ab- statt zunehmen kann. Hieraus ergeben sich einige Risiken und Nachteile einer Vasodilanzientherapie.

Neben ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorantagonisten und Kalziumantagonisten wurden zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz weitere Vasodilanzien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen eingesetzt (■ Tab. 5.11). Insgesamt liegen nur wenige klinische Studien vor, die Ergebnisse sind bei einigen Substanzen enttäuschend.

Hydralazin/Dihydralazin

Der Wirkmechanismus des Dihydralazin ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Zur Relaxation der arteriellen glatten Muskelzellen soll ein Effekt auf die NO-Bildung sowie eine Verhinderung der intrazellulären Kalziummobilisation ursächlich beteiligt sein.

Bei einer Monotherapie mit Dihydralazin kommt es zu einer starken Aktivierung kompensatorischer Gegenregulationssysteme wie der Stimulation des sympathischen Nervensystems und einer Aktivierung des RAAS. Hierdurch ist bei alleiniger Gabe eine rasche Toleranzentwicklung im Sinne einer Tachyphylaxie gegenüber der Substanz erklärt. Weiterhin ist die Induktion von Autoimmunphänomenen (Lupussyndrom, hämolytische Anämie, Vaskulitis, Glomerulonephritis) in der Therapie mit Dihydralazin einschränkend zu beachten.

Hydralazin als Nachlastsenker in Kombination mit Isosorbiddinitrat zur Vorlastsenkung führte im Vergleich zu dem α -Blocker Prazosin oder Placebo bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zusätzlich zu einer Diuretika- und Digitalismedikation zu einer Beschwerdeabnahme und Mortalitätsenkung. Die Verbesserung der Prognose war geringfügig höher bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie als bei dilatativer Kardiomyopathie. Nebenwirkungen traten jedoch unter Hydralazin häufig auf, so dass es nicht selten zu Therapieabbrüchen kam (in bis zu 20%). Im Vergleich zu einer ACE-Hemmertherapie (Enalapril 20 mg/Tag) war die Kombination aus Dihydralazin/Nitrat prognostisch jedoch klar unterlegen und stellt somit keine gleichwertige Alternative dar, so dass diese Therapie heute zugunsten der Gabe von AT₁-Antagonisten bei Unverträglichkeit der ACE-Hemmer völlig verlassen wurde.

■ Tab. 5.11. Wirkmechanismen unterschiedlicher Vasodilanzien (außer ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten)

Stoffgruppe	Wirkungsmechanismus	Effekt
Nitrate	SH-Gruppenabhängige EDRF/NO-Bildung, Aktivierung Guanylatzyklase, Anstieg cGMP, Abnahme zytosolischer Ca ²⁺ , Dephosphorylierung Myosin-leichtkette	Venöse Vasodilatation arterielle Vasodilatation Koronardilatation
Molsidomin	SH-Gruppenabhängige EDRF/NO-Bildung, Anstieg cGMP	Wie Nitrate
α_1 -Antagonisten	Blockade der α_1 -adrenozeptorvermittelten, inositoltriphosphatinduzierten sarkoplasmatischen Ca ²⁺ -Freisetzung	Arterielle und venöse Vasodilatation
Ca ²⁺ -Antagonisten	Blockade spannungsabhängiger langsamer Ca ²⁺ -Kanäle vom L-Typ, Hemmung der Ca ²⁺ -Aufnahme in die Zelle, Blockade der Ca ²⁺ -Freisetzung aus sarkoplasmatischem Retikulum → Senkung des zytosolischen Ca ²⁺	Arterielle Vasodilatation Koronardilatation Negativ-inotrope, z. T. negativchrono- und -dromotrope Wirkung
Dihydralazin	EDRF-abhängige direkte Vasodilatation	Arterielle Vasodilatation Koronardilatation

EDRF »endothelium derived relaxing factor«

In kleinen Untersuchungen konnte bei schwerster Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) unter ACE-Hemmertherapie durch eine additive Gabe der Kombination Hydralazin/Nitrate ein zusätzlich symptomatischer Effekt erzielt werden. Bei Afroamerikanern wurde durch diese Kombination in der A-HeFT-Studie zudem eine Prognoseverbesserung erzielt. Es liegen bisher aber keine Studienergebnisse vor, die eine Übertragung auf Kaukasier oder andere ethnische Gruppen rechtfertigen.

Nitrate/Molsidomin

Nitrate und Molsidomin führen vornehmlich zu einer starken Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße. Der Mechanismus der Nitrate besteht in einer von der Anwesenheit von SH-Gruppen abhängigen »endothelium derived relaxing factor« (EDRF)/NO-Bildung. Hierdurch wird die lösliche Guanylatzyklase aktiviert. Es kommt zu einem Anstieg der intrazellulären cGMP-Konzentration, zu einer Dephosphorylierung der Myosinleichtkette und über eine Abnahme der zytosolischen Kalziumkonzentration zu einer Vasodilatation.

Durch die Vasodilatation kommt es zu einer Aktivierung von Kompensationsmechanismen, die den Nitratreffekt weiter einschränken können. So wurden eine erhöhte Radikalbildung und eine vermehrte Bildung von Endothelin-1 mit einer daraus resultierenden Aktivierung der Proteinkinase C beschrieben.

- Die Nitratoleranzentwicklung ist durch das Einhalten eines 10- bis 12-stündigen nitratfreien Intervalls zu vermeiden. Falls ein rascher Wirkungseintritt innerhalb weniger Minuten erwünscht ist (z. B. bei Lungenödem), ist die sublinguale Gabe von Nitroglyzerin bzw. 5 mg Isosorbiddinitrat (ISDN) sinnvoll.

Der Stellenwert für eine Dauertherapie ist noch unklar. In mehreren großen Studien erhielten Patienten bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz zusätzlich Nitrate (CIBIS II 58%, DIG-Studie 43%, SOLVD-Therapiestudie 40%). In kleinen placebo-kontrollierten Untersuchungen fand sich bei Patienten im NYHA-Stadium II bis III unter einer Nitratmedikation zusätzlich zu ACE-Hemmern eine Verbesserung der Belastungskapazität, eine Abnahme der linksventrikulären Dilatation und Steigerung der Kontraktilität. Morbiditäts- und Mortalitätsstudien über den Effekt von Nitraten bei einer optimalen Basistherapie mit ACE-Hemmer, β -Blocker und Diuretikum stehen jedoch nicht zur Verfügung. Bisher ist auch ungeklärt, ob verschiedene Nitrate (z. B. durch eine geringere Toleranzentwicklung bei Penta-erithryl-tetranitrat) unterschiedliche Effekte bei chronischer Herzinsuffizienz bewirken. Auch für Molsidomin fehlen derartige kontrollierte Studienergebnisse.

Insgesamt können Nitrate zusätzlich zu einer optimalen Behandlung mit ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika aus **symptomatischer Indikation** verabreicht werden. Wegen möglicher hypotoner Blutdruckreaktionen ist eine einschleichende Dosierung empfehlenswert.

Alpha-Rezeptorenblocker

Aus sympathischen Nervenendigungen freigesetztes Noradrenalin vermittelt über vaskuläre α -Adrenozeptoren eine Gefäßkontraktion. Die Wirkung in der Körperperipherie wird gleichermaßen über α_1 - und α_2 -Adrenozeptoren vermittelt. Neben den postsynaptischen α_1 - und α_2 -Rezeptoren existieren präsynaptische α_2 -Adrenozeptoren auf sympathischen Nervenendigungen, deren Stimulation eine Hemmung (Selbstlimitierung) der neuronalen Noradrenalinfreisetzung bewirkt. Dementsprechend ist

eine α_1 -Blockade (Verminderung der α -adrenozeptorvermittelten Vasokonstriktion) ohne eine Hemmung von α_2 -Rezeptoren (die Folge einer Blockierung wäre eine vermehrte Noradrenalin-ausschüttung) ein sinnvoller therapeutischer Ansatz zur Erzielung einer Vasodilatation.

Die Vasodilatation durch α -Adrenozeptorantagonisten wird (wahrscheinlich über Barorezeptoren) durch eine Sympathikusaktivierung gegenreguliert. Die Folge einer generellen Sympathikusaktivierung ist außerdem eine vermehrte β -adrenozeptorvermittelte Stimulation der Kontraktilität mit einer Verminderung kardialer β -Adrenozeptoren.

Eine weitere Zunahme der Katecholaminatausschüttung in den Gefäßen mit einer Vasokonstriktion ist eine weitere Folge. Darüber hinaus kommt es zu einer Aktivierung des RAAS mit Natrium- und Wasserretention. Diese Mechanismen erklären die beobachtete Toleranzentwicklung mit den α_1 -Adrenozeptorantagonisten Prazosin. Weitere verwendete α -Adrenozeptorantagonisten sind Terazosin, Doxazosin und der α_2 -Agonist und α_1 -Antagonist Urapidil.

In klinischen Studien ergab sich durch den Alpha-1-Antagonisten Prazosin im Vergleich zu Placebo bei chronischer systolischer Herzinsuffizienz kein Einfluss auf die Belastbarkeit. In der ALLHAT-Studie bei Patienten mit arterieller Hypertonie und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor fand sich ein etwa zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz unter Doxazosin im Vergleich zu einer Diuretikatherapie. Somit besteht für Alpha-Antagonisten **kein Stellenwert** bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz.

Direkte Renin-Inhibitoren

Wie ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten greifen auch direkte Renin-Inhibitoren in das bei der Herzinsuffizienz aktivierte Renin-Angiotensin-System ein. Klinisch verfügbar ist bisher Aliskiren, das eine Zulassung für die Therapie der arteriellen Hypertonie hat. Während unter einer Behandlung mit ACE-Hemmer oder AT1-Antagonist die Plasma-Renin-Aktivität steigt, nimmt diese unter Aliskiren ab. Zudem sinken die Spiegel von Angiotensin I und Angiotensin II, wodurch der vasodilatierende Effekt vermittelt wird.

Bei Herzinsuffizienz wurde in einer ersten Studie bei 302 Patienten die Verträglichkeit von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie belegt. Als sekundärer Endpunkt zeigte sich darüber hinaus eine signifikante Senkung der BNP-Plasmaspiegel und Aldosteronausscheidung im Urin. In der Aspire-Studie wurde an Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion <45%) nach Myokardinfarkt untersucht, ob die Gabe von Aliskiren zusätzlich zu einer leitliniengerechten Standardtherapie zu einer Verminderung des linksventrikulären Remodelings führt. Der primäre Endpunkt, das endsystolische Volumen des linken Ventrikels, unterschied sich nach einem Beobachtungszeitraum von 36 Wochen nicht signifikant zwischen Kontroll- und Verumgruppe. Auch die sekundären Endpunkte (Kardiovaskulärer Tod, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, erneuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und plötzlicher Herztod) waren in beiden Gruppen gleich häufig. In der Aliskirengruppe traten jedoch Hyperkaliämien (5,2% vs. 1,3%), Hypotonien (8,8% vs. 4,5%) und Nierenfunktionsstörungen (2,4% vs. 0,8%) signifikant häufiger auf. Weitere Studien zur Analyse eines potentiellen Stellenwertes der direkten Renin-Inhibition bei chronischer Herzinsuffizienz sind abzuwarten.

5.6.9 Eisensubstitution

Bei der Herzinsuffizienz besteht mit einer Prävalenz von 10% bei milder Symptomatik und bis zu 40% bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine Anämie. Die Anämie ist mit höherem Lebensalter, einem Diabetes mellitus, einer chronischen Niereninsuffizienz, ausgeprägter Symptomatik, geringerer Belastbarkeit sowie niedrigerer Lebensqualität assoziiert. Zudem stellt eine Anämie einen unabhängigen Risikofaktor für Krankenhauseinweisungen und Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz dar. Die Ursachen für eine Anämie bei Herzinsuffizienz sind vielfältig. Unter anderem kann ein Eisenmangel eine Anämie bedingen.

Bisher waren Behandlungen mit Erythropoietinderivaten nicht erfolgreich. In einer randomisierten Untersuchung wurde zudem an 459 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II und III, eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und Eisenmangel mit einem Ferritin $<100 \mu\text{g/l}$ und einem Hb-Wert von 9,5–13,5 g/dl die Gabe von 200 mg Eisen intravenös oder Placebo untersucht (FAIR-HF-Studie). Die Eisensubstitution normalisierte die Ferritinwerte und war mit einer signifikanten Verbesserung der selbst angegebenen Lebensqualität und NYHA-Klasse assoziiert. Bemerkenswert ist, dass diese Verbesserung sowohl bei Patienten mit als auch ohne Anämie nachweisbar war. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Eisen auch eine wesentliche Bedeutung für die Bioenergetik der Muskulatur hat. Zudem fand sich in der Gruppe, die Eisen erhielt, eine Verbesserung der 6 min Gehstrecke sowie ein nicht signifikanter Trend zu selteneren Krankenhauseinweisungen aus kardiovaskulären Gründen. Die Rate von Nebenwirkungen und Todesfällen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Entsprechend dieser Ergebnisse sollte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Eisenspiegel kontrolliert werden und bei einem Eisenmangel eine Substitution erfolgen. Inwieweit diese Gabe auch oral durchgeführt werden kann, ist derzeit noch offen.

5.6.10 Antikoagulation

Das Risiko thrombembolischer Komplikationen ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht. Die Dilatation der Herzkammern, die eingeschränkte Kontraktilität, regionale Wandbewegungsstörungen und begleitendes Vorhofflimmern können über eine gesteigerte Stase des intrakardialen Blutflusses zu thrombembolischen Ereignissen prädisponieren (► Übersicht 5.13). Die jährliche Inzidenz von Thrombembolien wird mit 1,5–3,5% angegeben, die höchste Rate findet sich in der Population mit schwerer Herzinsuffizienz. Die Häufigkeit von Schlaganfällen liegt dabei höher als die pulmonaler oder peripher-arterieller Embolien.

Übersicht 5.13. Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse bei Herzinsuffizienz

Vorhofflimmern

- Schweregrad der Herzinsuffizienz/Pumpfunktionsstörung
- Weibliches Geschlecht
- Dilatative Kardiomyopathie
- Ventrikuläre Aneurysmen/Thromben
- Vorausgegangene thrombembolische Ereignisse

Thrombembolische Risikofaktoren

Patienten mit *Vorhofflimmern* haben im Mittel ein etwa 6-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Patienten im Sinusrhythmus. In mehreren Studien wurde eine linksventrikuläre Dysfunktion oder Anamnese einer Herzinsuffizienz als unabhängiger Risikofaktor für einen Apoplex bei Patienten mit Vorhofflimmern identifiziert. In diesem Patientenkollektiv liegt das jährliche Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse bei 8–12%. Der Benefit einer oralen Antikoagulation bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern ist gut dokumentiert, die Risikoreduktion für einen Schlaganfall liegt bei etwa 68%.

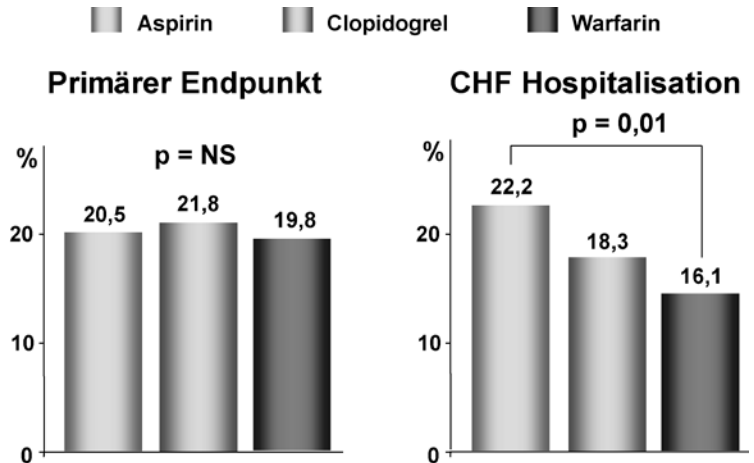
Das Thrombembolierisiko scheint bei herzinsuffizienten Frauen im Vergleich zu Männern erhöht zu sein. In einer retrospektiven Analyse von Patienten der SOLVD-Studie mit linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Randomisierung war der Schweregrad der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Frauen, nicht jedoch bei Männern unabhängig mit dem Thrombembolierisiko assoziiert. Die jährliche Inzidenz thrombembolischer Ereignisse betrug bei Frauen 2,4% und bei Männern 1,8% ($p=0,04$). Der Unterschied beruhte vorwiegend auf einer höheren Rate pulmonaler Embolien in der weiblichen (24%) versus der männlichen (14%) Population ($p=0,01$). Schlaganfälle und periphere Embolien traten etwa gleich häufig in beiden Subgruppen auf.

Die Thrombemboliehäufigkeit korreliert mit der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung, einem Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz. In der V-HeFT-Studie lag die maximale Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit Thrombembolie signifikant niedriger als bei Patienten ohne thrombembolisches Ereignis. Zudem steigt das Thrombembolierisiko in den meisten retrospektiven Analysen großer Interventionsstudien kontinuierlich mit abnehmender Auswurfraction. In einigen Untersuchungen, wie z. B. der V-HeFT-Studie, fand sich hingegen keine unterschiedliche Inzidenz von Schlaganfällen oder Thrombembolien in Abhängigkeit des Schweregrades der linksventrikulären Dysfunktion. Da die Daten nicht prospektiv erfasst wurden, bleibt letztlich unklar, inwieweit Patienten mit schwererer Kontraktionsstörung im Verlauf Vorhofflimmern entwickelten und die erhöhte Thrombembolierate hierdurch bedingt wurde.

Intrakavitäre Thromben treten nach akutem Myokardinfarkt, bei chronischen linksventrikulären Aneurysmen sowie bei schwerstgradiger ventrikulärer Dysfunktion auf. Die Prävalenz linksventrikulärer Thromben bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Kontraktionsstörung wird in einigen Autopsieberichten mit bis zu 50% angegeben, liegt nach neueren Daten jedoch unter 10%. Nach akutem Myokardinfarkt mit Aneurysmabildung wurde in Operations- und Obduktionsberichten thrombotisches Material in etwa 50% gefunden. Das Risiko für Thrombembolien ist bei Postinfarktpatienten in den ersten drei Monaten deutlich erhöht. Bei chronischen linksventrikulären Aneurysmen fand sich hingegen eine jährliche Thrombembolieinzidenz von 0,35% pro Jahr, was nicht für ein wesentlich erhöhtes Thrombembolierisiko in dieser Population spricht.

Bei *dilatativer Kardiomyopathie* entstehen im Vergleich zu ischämischer Kardiomyopathie kleinere intrakavitäre Thromben mit diffuserer Verteilung, die mit einem erhöhten Thrombembolierisiko assoziiert zu sein scheinen. Es liegen keine Studien bei herzinsuffizienten Patienten vor, die das Rezidivrisiko bei vorausgegangenem thrombembolischem Ereignis prospektiv untersucht haben.

■ **Abb. 5.23.** Effekt einer Therapie mit Aspirin, Clopidogrel oder Warfarin auf den kombinierten primären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie auf die Rate an Krankenhauseinweisungen wegen einer Herzinsuffizienz (WATCH-Studie)



Thrombozytenaggregationshemmung

Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure wird bei der Mehrzahl von Patienten mit koronarer Herzerkrankung eingesetzt und vermindert postinfarziell und bei instabiler Angina pectoris die Sterblichkeit und Morbidität. Es liegen bisher jedoch keine randomisierten prospektiven Untersuchungen vor, die bei stabiler ischämischer oder nicht-ischämischer systolischer Herzinsuffizienz einen prognostischen Vorteil durch Acetylsalicylsäure belegen. In der einzigen randomisierten Pilotstudie (WASH-Studie) fand sich kein Unterschied zwischen dem Placebo-, Acetylsalicylsäure- und Warfarinarm hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Unklar ist, ob die beobachtete höhere Rate an Hospitalisationen unter Acetylsalicylsäure auf einer Abschwächung der ACE-Hemmerwirkung, gastrointestinalen Blutungen oder sonstige Effekten beruhte.

Systemische Antikoagulation

Eine orale Antikoagulation ist bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz bzw. linksventrikulärer Kontraktionsstörung zur Verminderung thrombembolischer Ereignisse sinnvoll, da hierdurch die Häufigkeit von Schlaganfällen reduziert werden kann.

Bei Patienten mit Sinusrhythmus und chronischer systolischer Herzinsuffizienz fand sich in der WASH-Studie und der WATCH-Studie keine Überlegenheit einer Antikoagulation im Vergleich zu Placebo, Acetylsalicylsäure bzw. Clopidogrel (■ Abb. 5.23). Einschränkend muss zu diesen Untersuchungen jedoch bemerkt werden, dass WASH nur eine Pilotstudie war und WATCH wegen schwieriger Rekrutierung vorzeitig abgebrochen wurde. Derzeit gilt aber in den meisten Leitlinien, dass nicht nur aufgrund einer hochgradigen Einschränkung der Pumpfunktion eine Antikoagulation erfolgen sollte. Beim Vorliegen frischer intrakavitärer Thromben und nach vorausgegangen systemischen bzw. pulmonalen Embolien ist eine Antikoagulation jedoch zu empfehlen.

5.6.11 Antiarrhythmische Therapie

! Cave

Etwa die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz stirbt an einem plötzlichen Herztod.

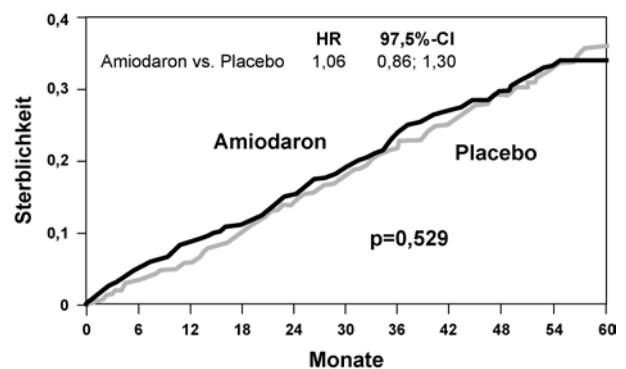
Antiarrhythmika, außer β -Blocker, sollten nicht primär zur Therapie ventrikulärer Arrhythmien oder zur Verhinderung eines plötzlichen Herztodes eingesetzt werden. Für kein Antiarrhythmikum (außer β -Blocker) wurde eine Senkung akuter Herztode belegt. Sie haben vielmehr potentielle proarrhythmische Effekte (► Abschn. 3.5).

β -Blocker

In mehreren randomisierten prospektiven Studien wurde klar belegt, dass eine β -Blockertherapie bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (EF \leq 35%) im Stadium NYHA II-IV unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der Herzinsuffizienz die Inzidenz plötzlicher Herztodesfälle um etwa 40% reduziert (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Antiarrhythmika (außer β -Blocker)

Bei Herzinsuffizienz besteht für Klasse-I-Antiarrhythmika ein erhöhtes Proarrhythmierisiko. Diese Substanzen sollten daher vermieden werden, da sie die Prognose verschlechtern können (► Abschn. 3.5). Das effektivste Antiarrhythmikum ist derzeit Amiodaron. Es führt bei Herzinsuffizienz nicht zu einer Übersterblichkeit, konnte aber trotz Minderung ventrikulärer Extrasystolen im EKG die Sterblichkeit nicht positiv beeinflussen (■ Abb. 5.24). Amiodaron ist einer ICD-Therapie sowohl in der Sekundär- als auch Primärprävention plötzlicher Herztode klar unterlegen. Daher sollte Amiodaron nur zur Behandlung symp-



■ **Abb. 5.24.** Amiodaroneffekt auf die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz (SCD-HeFT-Studie)

■ **Tab. 5.12.** Medikamentöse Stufentherapie bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion; EF <40% (DGK-Leitlinien 2005)

Medikament	Asymptomatische LV-Dysfunktion/NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	Nach Myokardinfarkt	Indiziert ^a	Indiziert ^a	Indiziert ^a
	Bei Hypertonie			
Diuretika				
Thiazide	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika-wirkung	Indiziert zur Potenzierung der Schleifendiuretika-wirkung
Schleifendiuretika		Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteronantagonisten		Nach Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert
AT ₁ -Rezeptorblocker	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern	Bei tachysystolischem Vorhofflimmern	Indiziert ^b	Indiziert ^b
		Im Sinusrhythmus nach Besserung von schwerer Symptomatik ^b		

ISA intrinsische sympathomimetische Aktivität; EF Ejektionsfraktion. ^a Nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle. ^b Mit niedrigen Zielerumspiegeln

tomatischer und hämodynamisch wirksamer Arrhythmien oft zusätzlich zum ICD eingesetzt werden.

5.6.12 Andere Substanzen

In der Vergangenheit sind sehr viele Substanzen ausprobiert worden, die sich wegen positiv-inotroper, vasodilatatorischer, plötzlicher oder antiinflammatorischer Effekte aus theoretischen Gesichtspunkten für die Therapie der chronischen Herzinsuffizienz eignen sollten. Es handelt sich um Statine, Kalziumsenkender (Sulmazol, Pimobendan), Natriumkanalagonisten, Vesnarinon, Endothelinantagonisten, Wachstumshormon, Dopaminagonisten, Endopetidaseinhibitoren und viele andere mehr. Alle in kontrollierten prospektiven Studien durchgeführten Untersuchungen haben entweder ein neutrales oder ein negatives Ergebnis zur Folge gehabt. Deshalb kann man heute zusammenfassen, dass alle diese Substanzen nicht mehr zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz geeignet sind.

Diese Situation hat dazu geführt, dass sogar davon gesprochen wurde, das »Ende der Fahnenstange« sei erreicht mit der Gabe von Diuretika, ACE-Hemmer oder AT₁-Rezeptorantagonisten, β-Blockern, Spironolacton und Digitalis. In diesem Sinne sind auch die wesentlichen Leitlinien der kardiologischen Fachgesellschaften abgefasst (■ Tab. 5.12).

5.7 Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

5.7.1 Therapie der Grunderkrankung

Bei der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz steht ebenfalls zunächst die kausale Therapie bzw. Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. In multiplen Interventionsstudien

konnte gezeigt werden, dass durch eine effektive Einstellung einer arteriellen Hypertonie die Häufigkeit und Progression einer Herzinsuffizienz vermindert werden kann. Daher stellt eine konsequente Blutdruckeinstellung das oberste Ziel bei der Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz dar. Hier scheinen besonders solche Substanzen sinnvoll, die die Myokardhypertrophie zur Regression bringen. Am ausgeprägtesten ist dieser Effekt bei Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems, d. h. ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten. Neben einer Regression bzw. verminderten Progression der Myokardhypertrophie führt die Blutdruckeinstellung auch zu einem verminderten myokardialen Sauerstoffbedarf. Darüber hinaus konnte in Myokardbiopsien unter ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung eine Regression der myokardialen Fibrose dokumentiert werden. Die Abnahme des ventrikulären Kollagengehaltes war mit einer Verbesserung der diastolischen Funktion assoziiert. Zu Aldosteronantagonisten liegen bisher keine prospektiven Studienergebnisse bei der diastolischen Herzinsuffizienz vor. Aus einer Subgruppenanalyse der RALES-Studie bei schwerster systolischer Herzinsuffizienz geht jedoch auch für Aldosteronantagonisten eine fibrosehemmende Wirkung hervor.

Zudem sollte bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine adäquate Revaskularisation oder medikamentöse antiangiöse Therapie durchgeführt werden, da eine Myokardischämie zu einer ventrikulären Relaxations- und Compliancestörung führen kann.

Im Übrigen liegen nur sehr wenige prospektive Studiendaten zur Behandlung einer diastolischen Herzinsuffizienz vor. Die Therapie basiert im Wesentlichen auf einer empirischen symptomatischen Behandlung sowie auf pathophysiologischen Überlegungen (► Übersicht 5.14).

Übersicht 5.14. Mögliche symptomatische Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz

- Antihypertensive Therapie (besonders Pharmaka, die eine Regression der Myokardhypertrophie begünstigen)
- Sinusrhythmus erhalten
- β -Blocker zur Senkung der Herzfrequenz und Verlängerung der Diastolendauer
- Diuretika und/oder Nitrate zur Vorlastsenkung (vorsichtig dosiert)

5.7.2 Diuretika/Nitrate

Zur Reduktion der ventrikulären Füllungsdrucke und der sekundären pulmonalen Stauung können Diuretika und Venodilatoren, besonders Nitrate eingesetzt werden. Hierbei ist stets auf die steile Druckvolumenbeziehung in der Diastole zu achten. Bei zu hoher Medikamentendosierung können ein zu ausgeprägter diastolischer Druckabfall und damit ein vermindertes Schlagvolumen resultieren.

5.7.3 ACE-Hemmer

Auch bei diastolischer Herzinsuffizienz ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Bisher liegt nur eine größere Studie bei 852 Patienten im Alter ≥ 70 Jahre mit klinischer Diagnose einer Herzinsuffizienz und echokardiographischem Nachweis einer diastolischen Dysfunktion vor (PEP-CHF-Studie). Die Patienten wurden zwischen Placebo und dem ACE-Hemmer Perindopril mit Zieldosis 4 mg/Tag randomisiert. Nach 1 Jahr, d. h. etwa der Hälfte der Beobachtungszeit, schien Perindopril im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Senkung des primären Endpunktes aus Tod und ungeplanter herzinsuffizienzassoziierter Krankenhauseinweisung überlegen. Dieser Effekt verschwand jedoch nach dem gesamten Beobachtungszeitraum von im Mittel 26 Monaten. Als wesentliche Einschränkung bei dieser Studie ist zu erwähnen, dass nach 18 Monaten 40% der Patienten offen einen ACE-Hemmer erhielten, was die Aussagekraft der Studie praktisch aufhebt. Zur endgültigen Beurteilung der möglichen prognostischen Bedeutung von ACE-Hemmern bei diastolischer Herzinsuffizienz müssen somit weitere derzeit laufende Studien abgewartet werden.

5.7.4 AT1-Antagonisten

Zur Behandlung einer Herzinsuffizienz bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion mit AT1-Antagonisten liegen zwei randomisierte kontrollierte Studien vor (CHARM-Preserved; I-PRESERVE Studie). Bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion >40 – 45% wurde Candesartan mit einer Zieldosierung von 32 bzw. Irbesartan 300 mg/Tag gegen Placebo getestet. Es fand sich keine signifikante Änderung der Sterblichkeit, Krankenhausaufnahmen oder verschiedener anderer sekundärer Endpunkte. AT1-Antagonisten können somit alternativ zu einem ACE-Hemmer zur symptomatischen Therapie und besonders zur Blutdruckeinstellung bei diastolischer Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

5.7.5 β -Rezeptorenblocker

Die Diastolendauer ist besonders frequenzabhängig. Daher kommt es im Rahmen einer Tachykardie bei Patienten mit diastolischer Dysfunktion häufig zu einer deutlichen Beschwerdeprogredienz oder sogar kardialen Dekompensation. Dies basiert auf einer tachykardieinduzierten Verkürzung der diastolischen Füllungszeit, einer verminderten Koronarperforationszeit, einem erhöhten diastolischen Ventrikeldruck und vermehrten Sauerstoffbedarf. Daher ist für Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eine Herzfrequenzkontrolle im Normbereich wesentlich.

Bei einer Sinustachykardie eignet sich hierfür besonders eine Betablockermedikation. Es liegen jedoch keine randomisierten Betablocker-Studien vor, die ausschließlich bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz durchgeführt wurden. In der SENIOR-Studie wurde jedoch ein Drittel von Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Pumpfunktion eingeschlossen. In dieser Studie zeigte sich unter dem Betablocker Nebivolol im Vergleich zu Placebo im Gesamtkollektiv eine Verminderung des kombinierten Endpunktes aus Tod und Krankenhauseinweisungen. Die Subgruppe von Patienten mit einer Ejektionsfraktion über 35% hatte eine vergleichbare relative Risikoreduktion wie Patienten mit niedrigerer Auswurfleistung. Letztlich stehen allerdings noch größere Studien aus, die die prognostische Bedeutung von Betablockern primär bei einem Patientenkollektiv mit diastolischer Herzinsuffizienz analysieren. Zurzeit kann ein Betablocker empirisch bei diastolischer Herzinsuffizienz zur Hypertonieeinstellung und besonders zur Kontrolle der Herzfrequenz und damit möglichen Verbesserung der Symptomatik eingesetzt werden.

5.7.6 Herzglykoside bei diastolischer Herzinsuffizienz

Bei diastolischer Herzinsuffizienz ist die systolische Auswurfleistung erhalten. Daher bedarf es keiner kontraktionssteigernden Medikamente. Andererseits findet sich wie bei systolischer Herzinsuffizienz eine neurohumorale Aktivierung. Somit könnten theoretisch zwar nicht die positiv-inotropen Effekte, aber die Hemmung der neurohumoralen Aktivierung durch Herzglykoside hilfreich sein. In einer Subgruppe der DIG-Studie bei wenigen Patienten mit erhaltener systolischer Funktion und Herzinsuffizienz ergab sich jedoch keine Überlegenheit von Digitalisglykosiden im Vergleich zu Placebo. Somit haben Herzglykoside bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus keinen Stellenwert. Nur bei tachyarrhythmischem Vorhofflimmern sind sie zur Herzfrequenzkontrolle in der Regel additiv zu einem Betablocker (ggf. Kalziumantagonist vom Verapamiltyp) sinnvoll.

5.7.7 Kalziumantagonisten bei diastolischer Herzinsuffizienz

Es liegen keine randomisierten Studien zur Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz mit Kalziumantagonisten vor. Diese können aber zur Hypertonieeinstellung eingesetzt werden. Kalziumantagonisten führen zu einer Regression der Myokardhypertrophie. Das Ausmaß ist allerdings etwas geringer als unter Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Zudem gibt es Anhalte für eine mögliche Besserung der Relaxation. Endpunktstudien stehen aber aus.

5.7.8 Erhaltung des Sinusrhythmus bei diastolischer Herzinsuffizienz

Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz haben wie solche mit systolischer Dysfunktion eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern. Beim Auftreten von Vorhofflimmern können Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz akut dekomensieren, zum einen aufgrund der oft tachykarden Überleitung auf die Kammer, zum anderen wegen des Verlustes der atrialen Füllungskomponente. Dies ist bei diastolischer Dysfunktion hämodynamisch besonders relevant, da die atriale Füllung bis zu 25% des Schlagvolumens ausmachen kann. Nach Kardioversion in einen Sinusrhythmus fand sich bei herzinsuffizienten Patienten eine signifikante Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Belastbarkeit. Diese tritt zumeist nicht spontan ein, da sich zunächst das »atrial stunning« über etwa 4 Wochen wieder erholen muss. Aus hämodynamischen und damit verbundenen symptomatischen Gründen sollte bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz solange wie möglich ein Sinusrhythmus erhalten werden. Mortalitätsdaten liegen diesbezüglich jedoch nicht vor.

5.8 Elektrostimulation

5.8.1 Schrittmachertherapie

Bei deutlicher Verlängerung des atrioventrikulären (AV-)Intervalls kann die Vorhofkontraktion so früh erfolgen, dass die atriale Füllungskomponente des linken Ventrikels verloren geht. Doppelerchokardiographisch wird dies anhand einer Verschmelzung der E- und A-Welle des Mitralklappenflussprofils deutlich. Einige herzinsuffiziente Patienten mit AV-Block I. Grades profitieren daher symptomatisch von einer Optimierung des AV-Intervalls mittels rechtsseitiger AV-sequentieller (Zweikammer-)DDD-Schrittmacherstimulation. In größeren Studien konnte dieser positive Effekt jedoch nicht generell verifiziert werden. Ein wesentlicher Grund liegt wahrscheinlich darin, dass durch die rechtsventrikuläre Stimulation »iatrogen« ein Linksschenkelblock induziert wird. Die resultierende Störung des ventrikulären Kontraktionsablaufs und der Hämodynamik scheinen den Nutzen einer AV-Intervalloptimierung bei der Mehrzahl herzinsuffizienter Patienten zu überwiegen.

- Für eine konventionelle Ein- oder Zweikammerstimulation gelten somit bei Herzinsuffizienz übliche Indikationen wie bei Patienten ohne Herzinsuffizienz (► Abschn. 3.3).

5.8.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Obwohl in den letzten Jahren durch Fortschritte der Pharmakotherapie die Morbidität und Sterblichkeit von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz reduziert werden konnte, bleibt die Mehrzahl der Patienten trotz maximal tolerierter Medikamentendosierungen symptomatisch. Nach aktuellen Schätzungen könnte bei 5-15% schwerst herzinsuffizienter Patienten im NYHA-Stadium III-IV eine kardiale Resynchronisationstherapie die Beschwerdesymptomatik, Hämodynamik und Prognose weiter verbessern.

Linksschenkelblock bei Herzinsuffizienz

Eine Vielzahl herzinsuffizienter Patienten weisen Veränderungen im Oberflächen-EKG im Sinne inter- bzw. intraventrikulärer Leitungsstörung auf. Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes auf mehr als 120 ms wird in Studien bei 27–45% der Patienten gefunden. Die Häufigkeit steigt mit Verschlechterung des Herzinsuffizienzschweregrades. Zumeist handelt es sich um eine Linksschenkelblockkonfiguration. Mit zunehmender Breite des QRS-Komplexes nimmt die Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz unabhängig von anderen Risikofaktoren ab.

Hämodynamisch resultiert bei Patienten mit Linksschenkelblock eine asynchrone Kontraktion zwischen rechtem und linkem Ventrikel (intraventrikuläre Dyssynchronie) sowie zwischen Septum und linksventrikulärer Lateralwand (intraventrikuläre Dyssynchronie) mit Verzögerung der linksventrikulären Ejektion. Der verspätete Aortenklappenschluss führt zu einer relativen Abnahme der diastolischen linksventrikulären Füllungszeit, die verlängerte isovolometrische linksventrikuläre Kontraktion zu einer relativen Zunahme der Mitralregurgitationszeit. Durch die gestörte Erregungsausbreitung weisen die meisten Patienten mit Linksschenkelblock eine Dyskinesie des Septums auf. Eine regionale Kontraktionsminderung und/oder eine zeitlich gestörte Kontraktionssequenz kann bei Herzinsuffizienz nur unzureichend durch eine Hyperkontraktilität anderer Myokardabschnitte kompensiert werden. In hämodynamischen Untersuchungen von Patienten mit intermittierendem Linksschenkelblock wurde gezeigt, dass die globale linksventrikuläre Auswurfleistung durch den anomalen Kontraktionsablauf um 10–15% vermindert wird.

Technische Aspekte der CRT

Eine Verbesserung der beschriebenen Erregungsausbreitungs- und Kontraktionsstörungen bei Patienten mit schwerer symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion und intraventrikulärer Leitungsstörung bzw. Linksschenkelblock wird durch eine linksventrikuläre bzw. simultane biventrikuläre Stimulation des rechten und linken Ventrikels angestrebt. Die erste biventrikuläre Stimulation erfolgte 1994 mit Hilfe epikardialer linksventrikulärer Patchelektroden. Dieser Zugang erfordert jedoch eine belastende Thorakotomie oder Thorakoskopie und birgt ein erhöhtes Risiko für einen »Exit«-Block im Verlauf.

Heutzutage ist eine linksventrikuläre Stimulation über eine transvenöse Sondierung des Koronarsinus in eine kardiale Vene mit speziellen Koronarsinuselektroden Standard. Als optimale linksventrikuläre Stimulationsregion gelten laterale oder posterolaterale Venen. Aufgrund der sehr variablen Koronarvenenanatomie muss jedoch bei einigen Patienten auf ungünstigere Venenlokalisierungen zurückgegriffen werden.

Die Erfolgsrate einer effektiven transvenösen Sondenplatzierung liegt bei etwa 95%. Die Dislokationsrate wird sehr variabel mit 1–12,5% angegeben, sollte aber in erfahrenen Zentren im unteren Bereich liegen. Andere spezifische Früh- und Spätkomplikationen (z. B. Perikarderguss, Koronarsinusverletzung, Phrenikusstimulation) treten nur selten auf (<1%). Bei biventrikulären Systemen werden neben der linksventrikulären Elektrode in üblicher Weise eine atriale und rechtsventrikuläre Sonde platziert. Außer reinen Schrittmachersystemen (CRT-P) stehen kombinierte implantierbare Cardioverter Defibrillatoren (ICD)/biventrikuläre Schrittmachersysteme (CRT-D) zur Verfügung, die bei herzinsuffizienten Patienten zur Primär- oder Sekundärprävention maligner Tachyarrhythmien zum Einsatz kommen können.

Akute hämodynamische Effekte

In mehreren Studien wurde der akute hämodynamische Effekt einer linksventrikulären bzw. biventrikulären Stimulation bei Patienten mit schwerster systolischer Kontraktionsstörung und breitem Kammerkomplex untersucht. Unter Stimulation konnte eine sofortige Zunahme des invasiv gemessenen Schlagvolumens und Herzzeitvolumens, der linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit und des systolischen Blutdrucks sowie eine Reduktion des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks und der V-Welle (als Zeichen einer Abnahme der Mitralregurgitation) demonstriert werden. Die hämodynamische Verbesserung ist dabei deutlich ausgeprägter bei Patienten mit initial sehr weitem QRS-Komplex (>150 ms) und eher nicht zu erwarten bei grenzwertiger QRS-Breite bzw. inkomplettem Linksschenkelblock. Eine isolierte linksventrikuläre Stimulation führte akut zu vergleichbaren Ergebnissen wie eine biventrikuläre Stimulation.

Entsprechend invasiver Messungen und Untersuchungen mit der Positronenemissionstomographie scheint die systolische Funktionssteigerung unter biventrikulärer Stimulation bei dilatativer Kardiomyopathie mit einer Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und somit einer Ökonomisierung der Herzarbeit vergesellschaftet zu sein. Dies ist insofern von besonderem Interesse, da Therapiestrategien zur Pumpfunktionssteigerung, die mit einer Zunahme des Energiebedarfs verbunden sind, zu einer Übersterblichkeit bei chronischer Herzinsuffizienz führten. Die positiven hämodynamischen Effekte lassen sich auch echokardiographisch anhand einer Abnahme der Mitralinsuffizienz und Septumdyskinesie sowie Zunahme der diastolischen linksventrikulären Füllungszeit (erkennbar an einer Separation der E- und A-Welle im Mitralflussprofil) demonstrieren. Neben akuten Veränderungen der Hämodynamik fand sich eine sekundäre Reduktion der sympathischen neuronalen Aktivität und der Noradrenalin Spiegel im Serum während kardialer Resynchronisation.

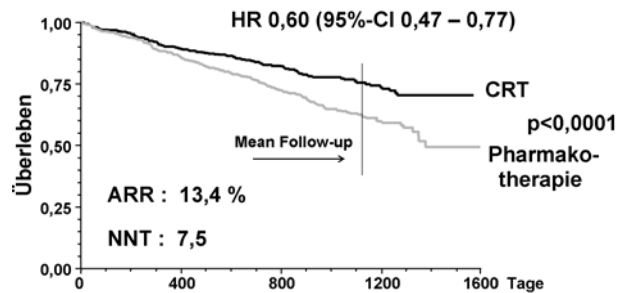
Symptomatische Verbesserung

In kontrollierten, randomisierten Studien verbesserte sich unter einer aktiven atrioventrikulären Stimulation bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ im NYHA-Stadium III-IV und mit Sinusrhythmus nach 6 Monaten die Symptomatik (im Mittel um 1 NYHA-Klasse), die Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest und die maximale Sauerstoffaufnahme. Die Hospitalisationsrate verminderte sich signifikant. Trotz eines Placeboeffektes bei den Kontrollpatienten kam es zu einer signifikant ausgeprägteren Steigerung der Lebensqualität in der biventrikulären Resynchronisationsgruppe. Die klinischen Effekte sind mit einer Abnahme der linksventrikulären Dilatation und einer Zunahme der Ejektionsfraktion (reverse Remodeling) assoziiert.

Ansprechen auf die CRT

Jedoch nicht alle Patienten mit o.g. Kriterien sprechen auf die CRT an. Von Bedeutung erscheint die initiale QRS-Breite. In einer Verlaufsbeobachtung an 190 Patienten profitierten am meisten diejenigen mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium \geq III) und initial ausgeprägter QRS-Verlängerung (>150 ms).

Neben einer isolierten Bewertung des Oberflächen-EKGs scheint die direkte Beurteilung der Dyssynchronie mittels Echokardiographie hilfreich. Verschiedene Parameter u. a. mit Gewebedopplertechnik (tissue Doppler imaging) wurden vorgeschlagen. In einer Studie, die 12 dieser Parameter prospektiv analysierte, konnte jedoch leider kein einzelner prädiktiver Mar-



■ **Abb. 5.25.** Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) vermindert bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV, Linksschenkelblock und Sinusrhythmus die Sterblichkeit (CARE-HF Studie); ARR absolute Risikoreduktion; NNT number needed to treat

ker gefunden werden (PROSPECT-Studie). Patienten mit einer QRS-Dauer <120 ms profitieren auch bei echokardiographischen Hinweisen für eine Dyssynchronie nicht von der CRT (RethinQ-Studie).

Von besonderer Wichtigkeit scheint zudem, dass bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie die linksposteriore Wand nicht narbig umgebaut ist, da durch eine anteriore Stimulation in der Regel kein Benefit erzielt werden kann.

Prognose

Neben einer symptomatischen Verbesserung konnte in der CARE-HF-Studie bei 813 Patienten mit einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, NYHA-Stadium III/IV und einer QRS-Dauer ≥ 120 ms (zusätzliche echokardiographische Dokumentation einer Dyssynchronie falls QRS 120-149 ms) eine signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit (relative Reduktion um 40%), der Todesrate durch Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der plötzlichen Herztode belegt werden. Die absolute Risikoreduktion lag bei 13,4%, d. h. nur 8 Patienten mußten einer CRT zugeführt werden, um einen Tod zu verhindern (■ Abb. 5.25).

Darüber hinaus wurde eine große randomisierte Letalitätsstudie vorzeitig abgebrochen (COMPANION-Studie). In dieser Untersuchung wurden 1600 herzinsuffiziente Patienten zwischen einer pharmakologischen Therapie, einer optimalen medikamentösen Therapie plus biventrikuläre Stimulation sowie einer optimalen medikamentösen Therapie plus biventrikuläre Stimulation einschließlich eines Defibrillators randomisiert. Bei diesen Patienten waren keine rhythmogenen Ereignisse vorausgegangen. Der primäre kombinierte Endpunkt aus Gesamtsterblichkeit und Häufigkeit einer Krankenhauseinweisung innerhalb von 12 Monaten wurde in beiden Armen mit biventrikulärem Schrittmachersystem signifikant um 19% reduziert. Darüber hinaus fand sich in der kombinierten Schrittmacher- und Defibrillatorgruppe eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit um 43,4%. Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde, ist derzeit der tatsächliche Unterschied zwischen CRT-P (reine biventrikuläre Stimulation) und CRT-D (integrierter Defibrillator) zur Prognoseverbesserung nicht abschließend beurteilbar.

CRT und Vorhofflimmern

Bisher liegen nur wenige Studien zur Beurteilung der CRT im Zusammenhang mit Vorhofflimmern vor. Verfügbare Daten weisen jedoch daraufhin, dass die CRT das Auftreten von Vorhofflimmern weder verhindert noch begünstigt. Kommt es jedoch zu neu aufgetretenem Vorhofflimmern können die günstigen Effek-

te der CRT auf die Beschwerdesymptomatik, die Pumpfunktion und die Überlebenswahrscheinlichkeit erhalten bleiben. Voraussetzung ist hierfür jedoch eine adäquate Kontrolle der ventrikulären Frequenz durch Betablocker und Herzglykoside.

Bei schwerst herzinsuffizienten Patienten mit chronischem Vorhofflimmern deuten erste Ergebnisse ebenfalls auf mögliche günstige Wirkungen der CRT hin. Speziell erscheint die biventrikuläre Stimulation einer konventionellen rechtsventrikulären Stimulation überlegen und sollte bei Patienten mit hochgradiger Pumpfunktionsstörung und Schrittmacherindikation erwogen werden. Während eine pharmakologische Therapie zur Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und Vorhofflimmern von kurzer Dauer oft ausreichend ist, weisen aktuelle Ergebnisse daraufhin, dass bei permanentem Vorhofflimmern in der Regel eine AV-Knotenablation erforderlich ist. Die Ablation des AV-Knotens sichert eine perfekte und komplette biventrikuläre Stimulation und damit kardiale Resynchronisation, macht den Patienten aber schrittmacherabhängig. Daher sollten vor einem generellen Einsatz der CRT bei chronischem Vorhofflimmern weitere randomisierte Studien abgewartet werden.

Indikation für die CRT

Die kardiale Resynchronisation durch biventrikuläre Schrittmacherstimulation stellt somit eine sinnvolle additive Therapieoption für symptomatische Patienten mit schwerer systolischer linksventrikulärer Dysfunktion im NYHA-Stadium III-IV unter optimaler Herzinsuffizienzmedikation einschließlich ACE-Hemmer, β -Blocker und Aldactone dar (► Übersicht 5.15). Durch die kardiale Resynchronisation kann die Symptomatik, Belastbarkeit und Lebensqualität dieser Patienten verbessert werden. Besonders scheinen Patienten mit breitem QRS-Komplex (≥ 150 ms) und erhaltenem Sinusrhythmus zu profitieren.

Übersicht 5.15. Indikationen für die CRT

- Resynchronisationstherapie ohne (CRT-P) oder mit Defibrillator (CRT-D) wird bei NYHA-Stadium III-IV, Ejektionsfraktion $\leq 35\%$, LV-Dilatation, QRS-Dauer > 120 ms unter optimaler Medikation empfohlen (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).
- Ein Überlebensvorteil von CRT-D vs. CRT-P wurde bisher nicht adäquat untersucht.

Zudem sollte bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II–IV, LVEF $\leq 35\%$) und Indikation für eine permanente Stimulation eine Resynchronisationstherapie erwogen werden, da eine rechtsventrikuläre Stimulation zur hämodynamischen Verschlechterung führen kann.

5.8.3 Implantierbare Kardioverter/Defibrillatoren (ICD) (► Kap. 3.5)

Bei Patienten mit symptomatischen ventrikulären Tachyarrhythmien oder überlebtem plötzlichen Herztod konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass durch die Implantation eines ICDs die Rezidivrate signifikant gesenkt werden kann. Ein ICD ist prognostisch besonders günstig bei Patienten mit eingeschränkter

linksventrikulärer Pumpfunktion (EF $\leq 35\%$) (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A).

Ein ICD scheint bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter systolischer Pumpfunktion und chronischem Myokardinfarkt oder ischämischer Kardiomyopathie die Überlebensrate unabhängig von Ergebnissen einer elektrophysiologischen Untersuchung zu verlängern und kann bei diesen Patienten zur Primärprävention erwogen werden. Bei der Primärprävention ist der Zeitabstand seit dem Infarkt wesentlich. Eine ICD-Implantation sollte nur im chronischen Stadium (mindestens 40 Tage nach Infarkt) erfolgen. Bei deutlich eingeschränkter Auswurfleistung ≤ 30 – 35% im NYHA-Stadium II-III führt ein ICD zur Reduktion der Sterblichkeit (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad A), bei geringerer Evidenz im Stadium NYHA I (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B).

Zur Primärprävention wurde in früheren Untersuchungen bei dilatativer Kardiomyopathie kein Überlebensvorteil durch eine ICD-Implantation erzielt (CAT-, AMIOVIRT-, DEFINITE-Studie). In der SCD-HeFT-Studie konnte jedoch ein ICD bei einer Ejektionsfraktion $\leq 35\%$ auch bei nichtischämischer Kardiomyopathie im Stadium NYHA II-III die Sterblichkeit reduzieren. Die relative Risikoreduktion war vergleichbar, die absolute Risikoreduktion aufgrund eines geringeren Gesamtrisikos aber niedriger als bei ischämischer Kardiomyopathie (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B).

5.8.4 Kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM)

Das Prinzip der kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM) basiert auf einer nichtexzitorischen Impulsabgabe während der Refraktärzeit des Herzens. Hierdurch wird das Aktionspotenzial verlängert, der Ca^{2+} -Einstrom über L-Typ Kalziumkanäle vermehrt und hierüber die systolische Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum erhöht. Hämodynamisch resultiert eine Steigerung der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit.

Um dies zu erzielen, wird ein schrittmacherähnliches Gerät mit einer atrialen Sonde und zwei linksventrikulären Sonden implantiert. In der zur Zeit längsten Studie von 12 Monaten (FIX-CHF 5 Studie) fand sich in der CCM-Gruppe eine höhere Rate des primären Sicherheitsendpunktes aus Tod oder Krankenhausaufnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe (52% versus 48%, zwar nicht signifikant). Der primäre Endpunkt zur Dokumentation der Effektivität und Verbesserung der Belastbarkeit wurde nicht erreicht. Daher sollte die CCM allenfalls im Rahmen von Studien Anwendung finden.

5.9 Mechanische Kreislaufunterstützung

5.9.1 Indikationen und Kontraindikationen

- Der akute kardiogene Schock weist eine Sterblichkeit von 80–90% auf, die chronische terminale Herzinsuffizienz geht einher mit einer Einjahresletalität von bis zu 50%.

Aus diesem Grund wurden mechanische Kreislaufunterstützungssysteme entwickelt sowohl für die akute Überbrückung eines potenziell reversiblen kardiogenen Schocks als auch zur längerfristigen Therapie im Sinne eines »Bridge-to-transplantation«- oder »Destination«-Verfahrens.

Der Einsatz eines mechanischen Kreislaufunterstützungsverfahrens muss in enger Absprache zwischen Kardiologen und Kardiochirurgen entschieden werden, wenn ein kardiogener Schock bzw. eine schwere Organminderperfusion trotz optimaler Pharmakotherapie und optimierter Vorlast persistiert. Prinzipiell sollte eine potenzielle Reversibilität des kardiogenen Schocks oder eine potenzielle Indikation zur Herztransplantation, d. h. eine prognostische Perspektive, gegeben sein.

Indikation und Kontraindikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung sind in der ► Übersicht 5.16 aufgeführt. Als Kontraindikationen sind insbesondere eine bestehende Sepsis oder ein längerfristig vorbestehender kardiogener Schock mit bereits irreversiblen Organausfällen zu erwähnen.

Übersicht 5.16. Indikation und Kontraindikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung

Indikation

- Kardiogener Schock trotz optimaler Pharmakotherapie, optimierter Vorlast und fehlender Azidose, aber mit potenzieller Reversibilität oder Transplantabilität
- Hämodynamik
 - Herzindex $<1,5 \text{ l/m}^2$, systemischer^a Gefäßwiderstand $>2100 \text{ dynsxcm}^{-5}$
 - Refraktäre Hypotonie/Oligurie

Kontraindikationen

- Sepsis/Verbrauchskoagulopathie
- Kardiogener Schock $>12\text{--}18 \text{ h}$ mit irreversiblen Organversagen (Niere, Leber, Hirn)
- Keine potenzielle Reversibilität bzw. keine Transplantationsperspektive
- Ausgeprägte generalisierte Arteriosklerose
- Hinweis an Verlag: bitte hier einen Strich setzen wie in Vorauf. S. 170

^a $1 \text{ dynxcm}^{-2}=0,1 \text{ Pa}$

Intraaortale Gegenpulsation

Das einfachste Verfahren einer mechanischen Kreislaufunterstützung stellt die intraaortale Gegenpulsation mittels Ballonpumpe dar. Sie wird perkutan in die Aorta eingeführt, erreicht durch systolische Entlastung und diastolische Augmentation insbesondere eine verbesserte Koronarperfusion (bei nur geringer Steigerung des Herzminutenvolumens um ca. 10–20%). Ihre Einsatzdauer ist auf wenige Tage begrenzt. Die intraaortale Gegenpulsation wird üblicherweise als erstes Verfahren bei akutem kardiogenen Kreislaufversagen verwendet, z. B. bei akutem Myokardinfarkt oder in der direkt postoperativen Periode nach herzchirurgischen Operationen.

Pulsatile Systeme

Die pulsatilen »ventricular assist devices« können mittelfristig über Wochen, z. T. bis zu Monaten eingesetzt werden und sind typischerweise indiziert als Bridge-to-transplantation-Verfahren. Sie bedürfen einer aufwendigen chirurgischen Implantationstechnik mit Thorakotomie, sind jedoch teilweise (z. B. Novacor) komplett intrakorporal implantierbar mit extrakorporaler, tragbarer Energiequelle. Hierdurch ermöglichen sie eine Mobilisation des Patienten zur Verhinderung einer Muskelatrophie vor geplanter Transplantation.

Nichtpulsatile Systeme

Die nichtpulsatilen »ventricular assist devices« werden ebenfalls im Rahmen einer akuten kardiogenen Kreislaufinsuffizienz sowie im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation eingesetzt. Sie sind z. T. perkutan platzierbar und erreichen eine deutliche Steigerung des Herzminutenvolumens. Die Einsatzdauer ist auf wenige Tage befristet.

Kunsterz

Das Verfahren des sog. Kunsterzens (»total artificial heart«) wird bis zu einer Herztransplantation und in Einzelfällen bei Patienten, die nicht transplantiert werden können, als »Destination«-Therapie dauerhaft implantiert.

5.9.2 Verfahren

Die unterschiedlichen Verfahren zur mechanischen Kreislaufunterstützung unterscheiden sich durch ihre potenzielle Einsatzdauer, das unterschiedliche Ausmaß der zu erzielenden Perfusionssteigerung, den Implantationsmodus sowie die Mobilisierbarkeit des Patienten (■ Tab. 5.13).

5.9.3 Prognose

Durch Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung bei therapierefraktärem kardiogenen Schock kann eine Prognoseverbesserung erzielt werden, insbesondere dann, wenn durch zeitliche Überbrückung weiterreichende, definitive Therapieverfahren, seien sie interventionell kardiologisch oder kardiochirurgisch, erreicht werden können.

■ Tab. 5.13. Mechanische Kreislaufunterstützung – Verfahren (Auswahl)

Verfahren	Einsatzdauer	HZV-Steigerung	Implantation	Patient mobil
Intraaortale Gegenpulsation	Stunden/Tage	(+)	Perkutan	Nein
»ventricular assist devices« ^a				
nonpulsatil	Stunden/Tage	+	Perkutan/Chirurgisch	Nein
pulsatil, pneumatisch	Wochen/Monate	++	Chirurgisch	(Ja)
pulsatil, elektromechanisch	Wochen/Monate	++	Chirurgisch	Ja
»total artificial heart«	Monate/Jahre	++	Chirurgisch	Ja

(+) gering; + mäßig; ++ deutlich; HZV Herzzeitvolumen

^a isolierte Unterstützung des linken Ventrikels

Der Einsatz mechanischer Kreislaufunterstützungsverfahren zur Überbrückung bis zur Herztransplantation vermag in geeigneten Fällen die Erfolgsaussichten zu verbessern. Nach erfolgter Transplantation ist die Einjahressterblichkeit der Patienten mit präoperativ notwendiger mechanischer Kreislaufunterstützung um den Faktor 1,8 höher als die der Patienten, die einer solchen Unterstützung nicht bedürfen.

Die wesentlichen Komplikationen der mechanischen Kreislaufunterstützung, insbesondere im längerfristigen Einsatz, sind Blutung, Thromboembolie und Infektion.

5.10 Operative Verfahren

Revaskularisation

Voraussetzung einer Myokardrevaskularisation wegen Herzinsuffizienz ist der Nachweis ischämischen, vitalen Myokards sowie bypassfähiger Koronarien. Trotz schwerer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) kann auch bei ausgewählten Patienten mit Ischämienachweis (»hibernating« Myokard in mindestens 2 Hauptgefäßregionen, $\geq 50\%$ vitales Myokard, EF mindestens 20%, enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser $< 70\text{--}75$ mm) eine Bypassoperation zu einer Verbesserung der Beschwerden und der Auswurfraction führen.

Aneurysmaresektion

Bei ausgewählten Patienten mit großem, abgrenzbarem Aneurysma kann eine Aneurysmaresektion die Ejektionsfraktion und Herzinsuffizienz-Symptomatik verbessern. Voraussetzung ist ausreichendes Restmyokard. Die Indikation wird selbstverständlich in enger Absprache mit der Kardiochirurgie gestellt.

Mitralrekonstruktion

Patienten mit funktioneller Mitralinsuffizienz, die sekundär durch die Dilatation des linken Ventrikels bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz entsteht, haben eine ungünstigere Prognose als Patienten ohne Mitralinsuffizienz. Eine Mitralklappenrekonstruktion kann bei diesen Patienten die Ejektionsfraktion verbessern. Die perioperative Sterblichkeit bei Patienten mit einer mittleren Ejektionsfraktion von 23% lag bei etwa 5%. Bei isolierter Annuloplastie ist in etwa einem Drittel mit einem Rezidiv der Mitralinsuffizienz zu rechnen. Bisher ist unklar, ob durch eine Mitralklappenrekonstruktion die langfristige Prognose günstig beeinflusst werden kann.

Herztransplantation (► Kap. 28)

Bei Patienten mit schwerer therapieresistenter Herzinsuffizienz ist eine Herztransplantation prinzipiell indiziert. In den meisten Zentren gelten Drogen-/Alkoholabusus, fehlende Compliance, schwere andere Grunderkrankungen (z. B. Malignome mit < 5 Jahren Remission, systemische Infektionen, schwere Nieren-/Leberfunktionsstörung etc.) und eine fixierte pulmonale Hypertonie als Kontraindikationen für eine Transplantation. Die Altersgrenze wird variabel gehandhabt. Die 5-Jahresüberlebensrate nach Herztransplantation liegt bei etwa 70–80%.

Als Komplikationen nach Herztransplantation sind Abstoßungsreaktionen besonders im ersten postoperativen Jahr von Bedeutung. Es kann eine Transplantationsvaskulopathie auftreten, die auf Grund der kardialen Denervierung meist asymptomatisch bleibt. Die Immunsuppression begünstigt Infektionen und langfristig die Entstehung von Malignomen. Als Nebenwir-

kung der Immunsuppressiva kann sich eine Hypertonie oder Niereninsuffizienz manifestieren bzw. verschlechtern.

Weitere operative Verfahren

Die dynamische Kardiomyoplastie hat sich nicht bewährt und ist verlassen worden. Andere operative Verfahren, die eine Ventrikelverkleinerung bei exzessiver linksventrikulärer Dilatation (BATISTA-Verfahren) zum Ziel haben, sind inzwischen ebenfalls wieder verlassen worden, weil bei hoher operativer Letalität ein prognostischer Erfolg sehr zweifelhaft war. An einigen Zentren wird noch das ACORN-Verfahren durchgeführt, bei dem um das Herz ein wenig elastisches Netz gelegt wird, um die weitere Dilatation des linken Ventrikels zu begrenzen. Aus kardiologischer Sicht muss kritisch angemerkt werden, dass man hier künstlich ein Panzerherz schafft mit Compliance-Störung. Eine kontrollierte Studie an 300 Patienten mit zumeist gleichzeitiger Mitralklappenrekonstruktion zeigte keine Verbesserung der Prognose.

5.10.1 Andere interventionelle Verfahren

Stammzelltherapie

Der Stellenwert einer Stammzelltherapie im chronischen Stadium einer systolischen Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Pumpfunktion ist derzeit nicht geklärt. Auch der Effekt auf die Prognose ist noch offen. Daher stellt die Stammzelltherapie bei chronischer Herzinsuffizienz ein experimentelles Verfahren dar, das im Rahmen von Studien durchgeführt werden sollte.

Perkutane Mitralannuloplastie und Mitralklappenclipping

Da der Koronarsinus in anatomischer Nähe des Mitralklappenannulus verläuft, wurden verschiedene Devices zur katheterinterventionellen Implantation in den Koronarsinus entwickelt, um eine funktionelle Mitralinsuffizienz bei schwerer systolischer Herzinsuffizienz zu vermindern. Hierbei wird im Sinne einer Annuloplastie der Durchmesser des Mitralannulus verringert und damit das Regurgitationsvolumen reduziert. Langzeitverläufe und randomisierte Ergebnisse stehen aber noch aus. Zudem besteht die Möglichkeit, perkutan einen Mitralklappenclip zu implantieren. Diese Katheterintervention war bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und moderat-schwerer Mitralinsuffizienz im Verlauf von 12 Monaten einer Operation nicht unterlegen (EVEREST-II-Studie).

5.10.2 Akute Herzinsuffizienz

Ursachen und Symptomatik

ⓘ Cave

Viele Patienten mit kompensierter Herzinsuffizienz in klinisch relativ stabilem Zustand können unter zusätzlicher körperlicher Belastung, im Rahmen eines Infekts oder nach Weglassen wichtiger Medikamente (Diuretika, Antihypertensiva) eine akute Verschlechterung ihres Befindens mit Lungenstauung und Atemnot erfahren.

Besonders häufig tritt eine derartige Dekompensation auf, wenn der Sinusrhythmus in tachyarrhythmisches Vorhofflimmern umschlägt. Die hervorstechenden Symptome sind dann Dyspnoe bei geringster Belastung und psychische Unruhe.

Die häufigsten Ursachen einer akuten Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz sind:

- nicht ausreichend behandelte Hypertonie,
- Absetzen von benötigten Medikamenten,
- zusätzliche Infekte (z. B. Pneumonie),
- pulmonale Embolien,
- Myokarditis,
- Vaskulitis (Lupus erythematoses etc.),
- akute Ischämie,
- Rhythmusstörungen (Tachyarrhythmie),
- Viskositätsänderungen,
- Überwässerung bei Niereninsuffizienz,
- Anämie, Blutungen,
- Gabe von NSAR.

Der Luftnot liegt am häufigsten ein Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks zugrunde, ohne dass das Schlagvolumen gesteigert wird. Bei der Tachyarrhythmia absoluta ist die Diastolendauer zu kurz, so dass der Ventrikel nicht entsprechend gefüllt wird (mangelnde Vordehnung) mit der Folge eines verminderten Herzminutenvolumens. Das Erreichen einer normalen Kammerfrequenz ist hier das primäre therapeutische Ziel.

Kausale Therapie

Die Therapie einer akuten Verschlechterung der chronischen Herzinsuffizienz liegt in erster Linie im Erkennen der auslösenden Ursache. Hierzu zählen unter anderem die Wiederherstellung einer ausreichenden Koronarperfusion bei akutem Myokardinfarkt, eine Blutdrucksenkung bei hypertensiver Krise, die Terminierung tachykarder Rhythmusstörungen, die Operation akut aufgetretener Klappenvitien bzw. die Entlastung eines hämodynamisch relevanten Perikardergusses.

Vor- und Nachlastsenkung

Die symptomatische Therapie der akuten Herzinsuffizienz umfasst Allgemeinmaßnahmen wie Sauerstoffgabe, Sedierung des Patienten und bei pulmonaler Stauung Hochlagerung des Oberkörpers.

Diuretika

Bei gesteigerter Vorlast, speziell beim Auftreten einer Dyspnoe im Rahmen eines Lungenödems, ist die Gabe von schnell wirkenden Diuretika induziert. Die intravenöse Applikation von Schleifendiuretika führt innerhalb von 10–15 min zu einer Senkung der Vorlast. Da die Senkung des Lungengefäßdruckes vor der messbaren diuretischen Wirkung einsetzt, wird ein venodilatierender Effekt der Schleifendiuretika angenommen. Diese frühe Wirkung der Schleifendiuretika ist an eine funktionstüchtige Niere, ein aktiviertes Renin-Angiotensin-System sowie die renale Prostaglandinsynthese gebunden. Die etwas später einsetzende Diurese führt zu einer Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens und damit einer Besserung der Hämodynamik.

Vasopressinantagonisten

Eine Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz ist in der Regel eine Verdünnungshyponatriämie und gilt als unabhängiger Risikofaktor. Die Konzentration von Vasopressin, das zur Resorption von freiem Wasser führt, ist bei der Herzinsuffizienz erhöht. Durch Vasopressinantagonisten konnte bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und Flüssigkeitsretention die Wirkung von Diuretika deutlich verstärkt werden, ohne negativen Effekt auf die Nierenfunktion (Kreatininwerte) oder das Serumkalium. Die Natriumspiegel initial hyponatriämischer Patienten stiegen unter Vasopressinantagonisten im Vergleich zu Placebo.

Für den Vasopressinantagonist Tolvaptan liegt eine erste randomisierte placebokontrollierte Langzeitstudie vor. Bei 4133 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz Stadium NYHA III-IV und einer Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ fand sich unter Tolvaptan zwar eine schnellere Gewichtsreduktion und stärkere Flüssigkeitsausschwemmung nach einem kurzen Beobachtungsintervall von 7 Tagen. Die Sterblichkeit und Hospitalisationsrate wurden jedoch nicht günstig beeinflusst (EVEREST-Studie). Es ist derzeit offen, ob Vasopressinantagonisten in Subgruppen mit besonders ausgeprägter Hyponatriämie einen Stellenwert erhalten werden.

Nitrate/Nitroprussid

Neben der Diuretikamedikation können auch Nitrate oder Nitroprussid zur Vorlastsenkung eingesetzt werden (■ Tab. 5.14). Nitrate wirken vorwiegend über eine Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße. Ihr Einsatz muss von dem systolischen Blutdruck abhängig gemacht werden.

Katecholamine

Steht ein Vorwärtsversagen im Vordergrund mit persistierender Hypotonie nach Volumengabe, so wird die Therapie mit positiv-inotropen Substanzen erforderlich. Als Katecholamine kommen bei der Therapie der akut verschlechterten Herzinsuffizienz das synthetische Katecholamin Dobutamin und ggf. Adrenalin, Noradrenalin sowie die Vorläufersubstanz Dopamin zum Einsatz (■ Tab. 5.15).

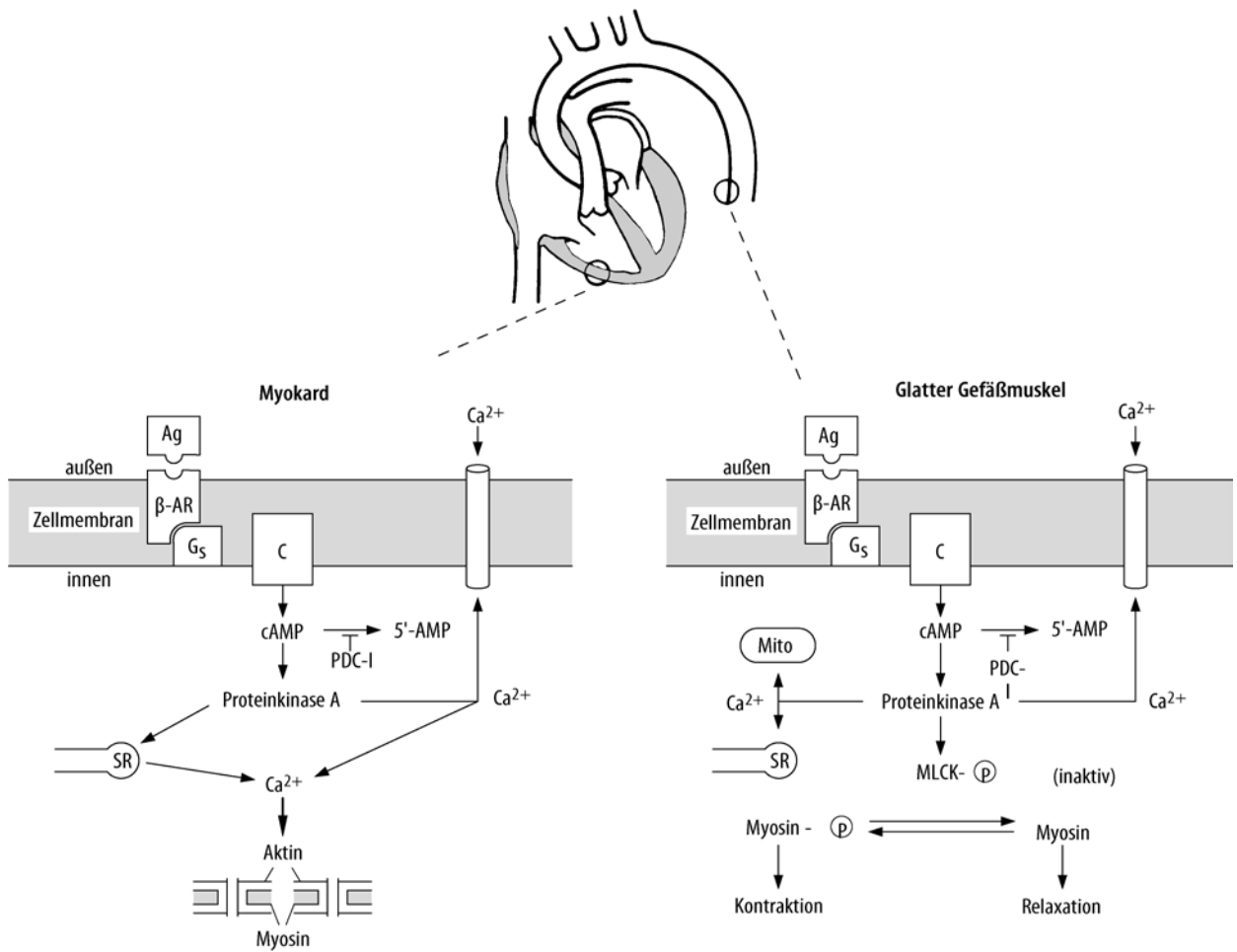
Die Stimulation von β -Adrenorezeptoren führt über eine Aktivierung der Adenylatcyclase zu einer Steigerung des zellulären cAMP-Gehaltes (■ Abb. 5.26). Die positiv-inotropen Effekte werden vornehmlich durch β_1 -Agonisten (z. B. Dobutamin) bewirkt, wogegen es nach Gabe von β_2 -Sympathomimetika besonders zu einem vasodilatierenden, aber auch zu einem positiv-inotropen Effekt kommt (z. B. Dopexamin).

- Die Gabe von β -Sympathomimetika bewirkt akut eine Zunahme der Herzauswurfleistung über eine Erhöhung des Schlagvolumens, eine Zunahme der Herzfrequenz und eine Abnahme der Nachlast (besonders bei β_2 -Adrenorezeptoragonisten).

Die Wahl der verschiedenen Katecholamine erfolgt entsprechend weiterer sympathomimetischer Wirkungen auf α -Rezeptoren der Gefäße sowie Dopaminrezeptoren der Nierenarteriolen.

■ Tab. 5.14. Vasodilatoren bei akut verschlechterter Herzinsuffizienz

Substanz	Klinische Voraussetzung	Dosierung	
Glyceryltrinitrat, 5-Mononitrat	adäquater Blutdruck	20–200 mg/min	Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B
ISDN	adäquater Blutdruck	1–10 mg/h	Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B
Na-Nitroprussid	dominierende Nachlastserhöhung (z. B. hypertensive Krise)	0,3–5 mg/kg/min	Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C



■ **Abb. 5.26.** Zelluläre Mechanismen, die am Myokard und am glatten Gefäßmuskel zu einem positiv-inotropen bzw. vasodilatativen Effekt über cAMP führen. Einzelheiten s. Text. Ag Agonist; betaAR beta-Adrenozeptor;

G_s stimulatorisches G-Protein; C katalytische Untereinheit der Adenylatzyklase; PDE Phosphodiesterase; PDE-I Phosphodiesterasehemmstoff; SR sarkoplasmatisches Retikulum; MLCK Myosinleichtkettenkinase

Dobutamin

Therapeutische Erfahrungen bei der chronischen Herzinsuffizienz bestehen v. a. mit dem synthetischen beta-Adrenozeptoragonisten Dobutamin. Dobutamin besitzt vorwiegende Wirkungen auf beta₁-Adrenozeptoren. Nach der Stimulation resultiert ein positiv-inotroper Effekt, der durch eine Erhöhung des zellulären cAMP-Gehalts entsteht. Die Substanz hat in therapeutischer Dosierung geringe Nebenwirkungen und führt trotz ausgeprägter Wirkun-

gen auf die myokardiale Kontraktilität nur zu einer mäßiggradigen Frequenzsteigerung.

Dobutamin hat ausgeprägte Akutwirkungen. Die Zunahme des Herzminutenvolumens, die Zunahme der Herzfrequenz und der kardialen Kontraktilität nehmen jedoch innerhalb von 72 h stetig ab. Nach einer Zeit von 96 h verschwinden der positiv-inotrope und positiv-chronotrope Effekt von Dobutamin vollständig. Dementsprechend unterliegt die kontinuierliche Gabe von

■ **Tab. 5.15.** Inotropika bei akut verschlechterter Herzinsuffizienz

Substanz	Vorwiegender Wirkmechanismus	Dosierung	Evidenz
Dobutamin	beta ₁ -Rezeptor-Stimulation	2–10 µg/kg/min	Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B
Dopamin	D-Rezeptor-Stimulation beta ₁ -/beta ₂ -Rezeptor-Stimulation alpha-/(beta ₁ -)Rezeptor-Stimulation	<3 µg/kg/min 3–5 µg/kg/min >5 µg/kg/min	Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C
Milrinon Enoximon	PDE III-Hemmung	0,375–0,75 µg/kg/min 1,25–7,5 µg/kg/min	Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B
Levosimendan	Ca ²⁺ -Sensitizer	0,05–0,2 µg/kg/min	Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad B
Noradrenalin Adrenalin	alpha-Rezeptor-Stimulation alpha/beta ₁ -Rezeptor-Stimulation	0,2–1,0 µg/kg/min 0,05–0,5 µg/kg/min	

β -Adrenozeptoragonisten einer Toleranzentwicklung. Diese Toleranzentwicklung beruht wahrscheinlich auf einer Desensibilisierung des β -Adrenozeptor-Adenylatzyklase-Systems.

Zur Umgehung der Toleranzentwicklung wurde die intermittierende Therapie mit Dobutamin bei schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III–IV) in 48 h-Intervallen untersucht. Es verbesserte sich zwar die Belastungstoleranz in der Verumgruppe, allerdings auf Kosten einer deutlichen Übersterblichkeit der Patienten, die Dobutamin erhielten. Daraus folgt, dass wohl selbst bei intermittierender Gabe, die Steigerung der Herzauswurfleistung durch Stimulation kardialer β -Adrenozeptoren nicht von einer lebensverlängernden Wirkung begleitet ist.

Weitere Katecholamine

Dopamin stimuliert in niedriger Dosis vorwiegend Dopaminrezeptoren. Eine Steigerung der Dopamindosis führt zu einer zusätzlichen β_1 -Rezeptor-Stimulation und schließlich α -Stimulation mit peripherer Vasokonstriktion. Im Gegensatz zu Dobutamin steigert Dopamin in höherer Dosierung deutlich die Herzfrequenz.

Sind die positiv-inotropen Effekte von Dobutamin oder Dopamin nicht ausreichend zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks, kann Adrenalin mit seiner ausgeprägteren vasokonstriktorischen Wirkung kurzfristig eingesetzt werden. Besteht eine deutliche Vasodilatation, z. B. bei zusätzlich septischem Kreislaufgeschehen (peripherer Widerstand $<800 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$), ist die Gabe von Noradrenalin mit der stärksten vasokonstriktorischen Wirkung sinnvoll. Die Dosierung der Katecholamine richtet sich nach dem klinischen Effekt. Alle Katecholamine sollten nur vorübergehend bis zu einer kausalen Therapie eingesetzt werden, eine Langzeitbehandlung führt zu einer Übersterblichkeit der Patienten.

! Cave

β -Agonisten sind nur bei der akuten oder dekompensierten, nicht bei der chronischen stabilen Herzinsuffizienz anwendbar.

Inodilatoren (cAMP-Phosphodiesterasehemmer)

Bei der akuten Herzinsuffizienz können cAMP-Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer die Hämodynamik verbessern und indiziert sein.

Bei der chronischen Herzinsuffizienz werden PDE-Hemmer nur zur Behandlung der exazerbierten, sonst therapierefraktären Herzinsuffizienz und Überbrückung bis zu einer Herztransplantation eingesetzt.

Wirkmechanismus

Der Mechanismus, mit dem am Herzen eine Kontraktionskraftsteigerung und am glatten Gefäßmuskel eine Relaxation im Sinne einer Nachlastsenkung erreicht werden kann, ist eine Akkumulation von zellulärem cAMP. Somit bewirken Substanzen, die die zytosolische Konzentration von cAMP durch Stimulation der Synthese oder Hemmung des Abbaus erhöhen, sowohl eine Relaxation der Gefäße als auch eine Kontraktionskraftsteigerung des Herzmuskels.

PDE-Hemmer führen über eine Hemmung der Hydrolyse von cAMP zu 5'-AMP zu einer Steigerung des zellulären cAMP-Gehaltes. Da sowohl die Wirkung am glatten Muskel als auch an der Herzmuskulatur sehr ausgeprägt sind, spricht man auch von Inodilatoren.

Wirkung auf den Herzmuskel. Am Herzmuskel führt cAMP zu einer Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A, die über eine Phosphorylierung von Kalziumkanälen den langsamen Kalziumeinwärtsstrom erhöht. Das über die Zellmembran einströmende Kalzium triggert eine Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Das sarkoplasmatische Retikulum (Phospholamban) wird durch die Proteinkinase A allerdings auch selbst phosphoryliert.

Daraus resultiert systolisch eine vermehrte Freisetzung von Kalzium und diastolisch eine beschleunigte Kalziumwiederaufnahme. Diese Mechanismen führen daher systolisch zu einer erhöhten zellulären Kalziumkonzentration, die die Kontraktionskraftsteigerung bewirkt (positiv-inotroper Effekt). Die beschleunigte Wiederaufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum (gemeinsam mit dieser cAMP-abhängigen Phosphorylierung von Troponin I) führt zu einer Relaxationsbeschleunigung des Herzmuskels (positiv-lusitroper Effekt). Wesentlich zur Kontraktionssteigerung am Herzen ist die Phosphodiesterase III (PDE III).

Wirkung auf die Gefäßmuskulatur. Am glatten Gefäßmuskel führt die Aktivierung der Proteinkinase A durch cAMP ebenfalls zu einer beschleunigten Sequestrierung von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum (durch die Phosphorylierung einer kalziumabhängigen ATPase).

Darüber hinaus wird durch cAMP die regulatorische Myosin-light-chain-Kinase phosphoryliert. Dieses Enzym wird durch die Phosphorylierungsreaktion in seiner Aktivierung gehemmt. Der letztgenannte Schritt verschiebt das Gleichgewicht von der phosphorylierten zur dephosphorylierten Form von Myosin, was zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskelzelle beiträgt.

Neben der PDE-III-Hemmung wurden für einige PDE-Hemmer weitere Mechanismen beobachtet, die an einem positiv-inotropen Effekt beteiligt sein könnten (► Übersicht 5.17).

Übersicht 5.17. Mechanismen und Wirkungen der Phosphodiesterasehemmer

Mechanismen

- Phosphodiesteraseisoenzym-III-Hemmung
- Erhöhung des zellulären cAMP-Gehalts
- Sensibilisierung der kontraktilen Proteine für Kalzium (Pimobendan, Sulmazol)
- Aktionspotenzialverlängerung (Pimobendan)
- Funktionshemmung von $G_{i\alpha}$ -Proteinen (Amrinon, Milrinon, Piroximol, Sulmazol)
- Adenosin- α_1 -Rezeptorantagonismus (UDCG₂₁₂-Cl, Saterinon, Amrinon,
- Enoximol, Milrinon, Piroximol)
- Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase (Enoximol)
- Noradrenalinfreisetzung (Milrinon)
- α_1 -Adrenozeptorantagonismus (Saterinon)

Wirkungen

- Positive Inotropie (Zunahme der Kontraktionskraft)
- Positive Chronotropie (Zunahme der Herzfrequenz)
- Positive Dromotropie (Zunahme der AV-Überleitung)
- Positive Bathmotropie (Zunahme der intraventrikulären Leitungsgeschwindigkeit)
- Vasodilatation

Klinische Studien

Die positiv-inotrope Wirkung von Phosphodiesterasehemmstoffen, die unter Umgehung von β -Adrenozeptoren den zellulären cAMP-Gehalt erhöhen und positiv-inotrop wirken, war bei Herzinsuffizienz vermindert. Da die kardialen cAMP-PDE-Isoenzyme bei Herzinsuffizienz unverändert sind, sprechen diese Ergebnisse dafür, dass nicht nur die Abnahme kardialer β -Adrenozeptoren, sondern auch die Verminderung der basalen cAMP-Bildung bei der Abnahme der positiv-inotropen Wirkungen sowohl von β -Sympathomimetika als auch von PDE-Hemmstoffen eine Bedeutung hat.

Klinisch stehen Amrinon, Enoximon und Milrinon zur Verfügung. Die akute Verbesserung der Hämodynamik durch PDE-III-Hemmer basiert auf der peripheren Vasodilatation und positiv-inotropen Wirkung. Es kommt zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und Abnahme der pulmonalarteriellen Drücke. Der günstige akute Effekt ist bei längerer Gabe aber transient. So konnte beobachtet werden, dass nach einer oralen Gabe von 600 mg Amrinon täglich der günstige Effekt auf die kardiale Auswurfleistung sein Maximum nach 48 h erreichte. Diese verbesserten hämodynamischen Parameter waren allerdings nach 2–10 Wochen unter Therapie wieder auf die Kontrollwerte abgesunken. Nach Absetzen von Amrinon verschlechterte sich sogar die kardiale Auswurfleistung gegenüber der Situation vor Therapiebeginn. Dieses Fortschreiten der linksventrikulären Dysfunktion war von einer Zunahme der Herzfrequenz und einer Aktivierung des Plasminarens begleitet.

Zudem wurde wie für Katecholamine gezeigt, dass eine längerfristige Gabe von PDE-Hemmstoffen bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz (u. a. PROMISE-Studie, NYHA III-IV) eine Übersterblichkeit bedingt. Die chronische Verabfolgung dieser Substanzen führt auch nicht zu einer dauerhaften klinischen Verbesserung dieser Patienten.

Über die Mechanismen dieser fehlenden Langzeitwirkung kann spekuliert werden. Es kann durch die Potenzierung der cAMP-abhängigen Effekte endogener Katecholamine und durch die Hemmung der cAMP-Phosphodiesterase ein proarrhythmischer Effekt ausgelöst werden, der sich nachteilig auf die Überlebenszeit auswirkt. Bemerkenswert ist die Zunahme kompensatorischer Gegenregulationsmechanismen, die bei Herzinsuffizienz ein Fortschreiten der Erkrankung mitbedingen können. So wurde eine Zunahme der Plasminarensaktivität beobachtet.

Ob sich im Verlauf einer längeren Therapie mit PDE-Hemmstoffen auch die Aktivität des sympathischen Nervensystems steigert, ist nicht hinreichend untersucht. Die ausgeprägten nachlastsenkenden Effekte durch PDE-Hemmstoffe machen eine reflektorische Aktivierung des Sympathikus aber wahrscheinlich. Letztlich erhöht sich durch den positiv-chronotropen und -inotropen Effekt der Energiebedarf des Herzens, was ebenfalls zu einer Progression der Erkrankung führen könnte.

Wie Katecholamine so sollten PDE-Inhibitoren nur vorübergehend zur Stabilisierung einer akuten Situation eingesetzt werden. In der Akuttherapie kann der Effekt bei gemeinsamer Gabe mit einem β -Adrenozeptoragonisten wie Dobutamin potenziert werden.

Ca²⁺-Sensitizer

Ca²⁺-Sensitizer wurden von den PDE-Hemmstoffen abgeleitet. Klinisch steht zurzeit Levosimendan zur Verfügung. Im Gegensatz zu früheren Ca²⁺-Sensitizern weist Levosimendan nur unter

experimentellen Bedingungen Phosphodiesterase-inhibitorische Wirkungen auf, die in klinischen Dosierungen jedoch unbedeutend erscheinen. Levosimendan führt über eine Stabilisierung des Ca²⁺/Troponin-C-Komplexes zu einer Steigerung der myokardialen Kontraktilität ohne negativen Einfluß auf die Relaxation. Darüber hinaus resultiert durch Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle eine Vasodilatation.

In der LIDO-Studie war die intravenöse Gabe von Levosimendan einer Dobutamintherapie bei schwerster dekompensierter Herzinsuffizienz überlegen. Unter Levosimendan kam es häufiger zu einer Verbesserung der Hämodynamik und im Verlauf von 180 Tagen zu einer signifikant niedrigeren Sterblichkeit, was aber kein vordefinierter Studienendpunkt war. Darüber hinaus fanden sich unter Levosimendan deutlich seltener Arrhythmien. In der SURVIVE-Studie konnte diese Überlegenheit von Levosimendan im Vergleich zu Placebo bei 1327 Patienten mit akut verschlechterter systolischer Herzinsuffizienz jedoch nicht bestätigt werden. Die Gesamtsterblichkeit nach 180 Tagen und die Häufigkeit von Nebenwirkungen, auch Rhythmusstörungen, waren in beiden Therapiearmen nicht unterschiedlich.

Rekombinantes BNP

Nesiritide, ein humanes rekombinantes BNP, dessen Aminosäuresequenz mit der des endogenen BNP identisch ist, bindet an Rezeptoren der vaskulären glatten Muskelzellen und führt zur venösen Relaxation vorwiegend über eine Stimulation von zyklischem GMP. Darüber hinaus weist Nesiritide eine natriuretische und diuretische Wirkung auf, die unabhängig von den hämodynamischen Effekten ist. Zentral inhibiert Nesiritide den Sympathikotonus und reduziert die systemischen Neurohormonspiegel von Endothelin I und ein Aldosteron. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher unbekannt.

Hämodynamisch führt Nesiritide zu einer Abnahme des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP), des pulmonal-arteriellen Drucks, des rechts-atrialen Drucks und zu einer Verminderung des systemvaskulären Widerstands. Sekundär resultiert ein Anstieg des kardialen Schlagvolumens und Herzindex. Diese positiven hämodynamischen Effekte werden ohne eine Veränderung der Herzfrequenz erzielt. Während erste Studien eine hämodynamische Gleichwertigkeit wie Dobutamin bei weniger proarrhythmischen Effekten andeuteten, ergab eine Metaanalyse eine mögliche Übersterblichkeit unter Nesiritide. In Deutschland hat Nesiritide bei der Therapie der akut verschlechterten Herzinsuffizienz derzeit keinen Stellenwert.

Weitere Therapieoptionen

Bei rezidivierenden Dekompensationen ist es selbstverständlich, die Vorbereitung zur Herztransplantation rasch anzustreben (► Kap. 28). Ggf. müssen überbrückend mechanische Kreislaufunterstützungsverfahren zum Einsatz kommen (► Abschn. 5.9).

Literatur/Leitlinien

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 29: 2388–2442

- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et al. (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 117: e350–408
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. (2009) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119: e391–479
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 2539–2550
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ et al. (2007) Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 28: 2256–2295

Schock

U. Müller-Werdan, M. Buerke, S. Nuding, R. Prondzinsky, H. Loppnow, H. Ebelt, K. Werdan

6.1 Schockdefinitionen – 181

- 6.1.1 Kardiogener Schock – 183
- 6.1.2 Hypovolämischer Schock – 184
- 6.1.3 Extrakardial-obstruktiver Schock – 184
- 6.1.4 Verteilungsschock – 184
- 6.1.5 Septischer Schock – 184
- 6.1.6 Anaphylaktischer Schock – 186
- 6.1.7 Neurogener Schock – 186
- 6.1.8 »Nebennieren-Schock«, Schock infolge Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) – 187
- 6.1.9 Phäochromozytom-induzierter kardiogener Schock – 187
- 6.1.10 Seltene Schockformen – 187

6.2 Pathophysiologie des Schocks – 187

- 6.2.1 Störung der Makrozirkulation – 187
- 6.2.2 Störung der Mikrozirkulation – 188
- 6.2.3 Störung der Organperfusion – 189
- 6.2.4 Sauerstoffmangel und zytopathische Hypoxie – 190
- 6.2.5 Bakterien und Toxine als Trigger des septischen Schocks – 192
- 6.2.6 Mediatoren – 194
- 6.2.7 Zellstoffwechsel und Apoptose im septischen Schock – 195
- 6.2.8 Zelluläre Mechanismen der akuten septischen Kardiomyopathie – 195
- 6.2.9 Reperfusionsschaden – 196
- 6.2.10 Neurohumorale und para-/autokrine Adaptation – 196
- 6.2.11 Autonome Dysfunktion und cholinergem antiinflammatorischer Reflex – 198

6.3 Diagnostik und Monitoring des Schocks – 198

- 6.3.1 Klinische Diagnostik – 198
- 6.3.2 Labordiagnostik – 200
- 6.3.3 Technisch gestützte Diagnostik – 201
- 6.3.4 Monitoring – 201
- 6.3.5 Prädiktoren des kardiogenen Schocks – 203

6.4 Therapieprinzipien bei Schock – 203

- 6.4.1 Therapieziele – 203
- 6.4.2 Kardiopulmonale Reanimation – 203
- 6.4.3 Postreanimationsbehandlung (»postresuscitation care«) – 207
- 6.4.4 Stress- und Schmerzbekämpfung – 208
- 6.4.5 Supportive und adjunktive Therapie der schockbedingten Organdysfunktionen und allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen – 209
- 6.4.6 Volumentherapie – 209
- 6.4.7 Inotrope und vasoaktive Substanzen – 210
- 6.4.8 Optimierung des Intravasalvolumens – 213
- 6.4.9 Neue medikamentöse Therapieansätze zur Schockbehandlung – 213
- 6.4.10 Gerinnungsaktive Substanzen – 214
- 6.4.11 Induzierte milde Hypothermie/»Cooling« – 214
- 6.4.12 Pharmakotherapie des kritisch Kranken – 215
- 6.4.13 Perkutane Koronarintervention – 215
- 6.4.14 Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme – 215
- 6.4.15 Stammzellimplantation – 221

6.5 Multiorgandysfunktionssyndrom – 221

- 6.5.1 Einführung – 221
- 6.5.2 Schweregradeinteilung durch Score-Systeme – 222
- 6.5.3 Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) des Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock – 224

6.6 Spezifische Schockformen – 225

- 6.6.1 Kardiogener Schock – 225
- 6.6.2 Septischer Schock – 238
- 6.6.3 Hypovolämischer Schock – 242
- 6.6.4 Traumatischer Schock – 243
- 6.6.5 Anaphylaktischer Schock – 244

Literatur – 246



Schock bezeichnet die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Erkrankungen, charakterisiert durch ein Herz-Kreislauf-Veragen mit vielfältigen Ursachen und Angriffspunkten, häufig mit letalem Ausgang. Schockfolge ist eine tief greifende und ausgedehnte Reduktion der effektiven Durchblutung und/oder eine schwere Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen lebenswichtiger Organe, zunächst reversibel (MODS) und schließlich mit irreversibler Zellschädigung.

6.1 Schockdefinitionen

Die Definition des Schocks hat seit der Erstbeschreibung des Begriffes »choc« durch den französischen Chirurgen Le Dran 1737 einen steten Wandel erfahren. Neben den allen Schockformen gemeinsamen klinischen Charakteristika (arterielle Hypotonie, Tachypnoe, Tachykardie, Bewusstseinsstörung und Oligo- bis Anurie) finden sich entsprechend den unterschiedlichen Ursachen auch schockformenspezifische Befunde.

Die Reduktion der effektiven Gewebepfusion kann dabei durch eine Abnahme der Herzleistung, durch Störungen der Makro- sowie Mikrozirkulation mit verminderter Perfusion, durch eine kritische Abnahme des Blutvolumens, eine Beeinträchtigung der O₂-Aufnahme in der Lunge und der O₂-Abgabe im Gewebe

hervorgerufen werden. Zur Beeinträchtigung essenzieller Zellfunktionen kommt es im Gefolge einer exogenen Intoxikation, einer endogenen Überschwemmung mit Mediatoren (► Abschn. 6.2.6) oder endokrin/metabolischer Krisen.

Klar zu trennen vom Schockbegriff sind die Synkope (► Kap. 9) und der Kollaps. Eine passagere kritische Herabsetzung der Gehirndurchblutung mit gleichzeitiger Bewusstlosigkeit wird als **Synkope** bezeichnet. Nicht immer ist damit eine allgemeine

Kreislaufinsuffizienz vergesellschaftet. Bei einem **Kollaps** überwiegen vagale Reaktionen, das Ereignis ist von kurzer Dauer, und Organschäden infolge O₂-Mangels treten nicht auf.

Die Schockklassifikation (Adams et al. 2005; Kumar u. Parillo 2001; ■ Tab. 6.1, ■ Tab. 6.2) darf jedoch nicht den Eindruck erwecken, dass es sich bei den verschiedenen Formen immer um hämodynamisch klar umschriebene Schockentitäten handelt: So steht beim septischen Schock zwar das Bild des Verteilungs-

■ Tab. 6.1. Schockklassifikationen

Schockklassifikation	Ursachen	Auslöser
Kardiogener Schock	Myogen	Myokardinfarkt (linker Ventrikel, rechter Ventrikel) Kardiomyopathien (ischämisch, hypertensiv, dilatativ, restriktiv, septisch, endokrin-metabolisch u. a.) Myokarditis Myokardkontusion Pharmakonkardiotoxizität/Intoxikationen (Zytostatika – speziell Anthrazykline, Kalziumantagonisten, β-Rezeptorenblocker, Antiarrhythmika) Hypoxie
	Mechanisch	Herzklappenerkrankung (Stenose, Insuffizienz) Hypertrophische Kardiomyopathie (Ventrikel-)Septumdefekt Intrakavitäre Flussbehinderung (Vorhofthromben, Myxom, andere Herztumoren)
	Rhythmogen	Bradykardie schweren Ausmaßes Tachykardie schweren Ausmaßes
Hypovolämischer Schock	Blutverlust	Blutungen (gastrointestinal, retroperitoneal), Trauma
	Plasmaverlust/ -umverteilung	Verbrennungen Anaphylaxie
	Flüssigkeits-/Wasserverlust	Dehydratation Erbrechen Diarrhö Polyurie Diabetische Entgleisung
	Gesteigerte Gefäßkapazität (Vasodilatation)	Sepsis Anaphylaxie Toxine Pharmaka
Extrakardial-obstruktiver Schock	Gestörte diastolische Füllungsfunktion	Direkte Venenobstruktion (V. cava superior, inferior) durch Kompression, Infiltration, Thrombus Erhöhter intrathorakaler Druck (verminderter transmuraler Druckgradient) durch Spannungspneumothorax, infolge Asthma, bei mechanischer Beatmung Verminderte Dehnbarkeit des Herzens Konstriktive Perikarditis Perikardtamponade durch akute Ventrikelruptur bei Herzinfarkt, Trauma, Hämorrhagie (nach Antikoagulation, Fibrinolyse) oder chronisch maligner, urämischer, entzündlicher Genese, idiopathisch
	Gestörte systolische Funktion (Nachlasterhöhung)	Rechter Ventrikel Lungenembolie Akute und exazerbierte chronische pulmonale Hypertonie Linker Ventrikel Aortendissektion Sattelembolus
Verteilungsschock (distributiver Schock)	Septisch Toxisches Schocksyndrom Anaphylaktisch/anaphylaktoid Neurogen	Bakterien, Pilze, Viren, Rickettsien
	Endokrin Toxisch	Phäochromozytom, thyreotoxische Krise

■ **Tab. 6.2.** Hämodynamische Schockprofile. (Mod. nach Kumar u. Parrillo 2001)

Schockklassifikation	Ursache	HI	SVR	PCD	ZVD	MVO ₂	Bemerkungen/Pulmonalarterienkatheter-/PiCCO-/Doppelerechokardiographie(DE)-Diagnostik
Kardiogener Schock	Pumpversagen	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↓	Funktionsverlust >35–40% des LV
	Mechanische Dysfunktion						
	Akuter Ventrikelseptumdefekt	↓↓ RV-HI >LV-HI	↑	n/↑	↑↑	↑/↑↑ (PA)	O ₂ -Sättigungssprung auf RV-Ebene RV-HI>LV-HI bei Links-rechts-Shunt DE: Shunt-Nachweis
	Akute Mitralinsuffizienz	↓↓	↑↑	↑↑	↑/↑↑	↓	Hohe v-Welle in PCD-Position DE: Mitralinsuffizienznachweis
	Rechtsherzinfarkt	↓↓	↑↑	↓/ n/↑	↑↑	↓	Hohe RA- und RV-Drücke bei niedrigem oder normalem PCD PCD mäßig erhöht bei großem LV-Hinterwandinfarkt
Hypovolämischer Schock	Blutung	↓↓	↑↑	↓↓	↓↓	↓	
	Plasmaflüssigkeitsverlust	↓↓	↑↑	↑↑	↓↓	↓	
Extrakardial-obstruktiver Schock	Perikardtamponade	↓/↓↓	↑	↑↑	↑↑	↓	Dip-Plateau-Phänomen bei RV- und LV-Druckregistrierungen Druckungleich (<5 mmHg Differenzen) RA, RVEDP, PA diast., PCD, LVEDP DE: Perikarderguss
	Lungenembolie	↓↓	↑	n/↓	↑↑	↓	EKG und DE diagnostisch hilfreich Hohe Rechtsherz-/Pulmonalisdrücke bei normalem oder niedrigem PCD
	Aortendissektion	↓/↓↓	↑	↑	↑	↓	DE: diagnoseweisend
Verteilungsschock	Sepsis	↑↑/↑/n	↓/↓↓	↓/n	↓/n	↑/↑↑	»Hyperdynamer Schock« (HI ↑, SGW ↓) nur nach adäquater Flüssigkeitssubstitution, zuvor »hypodynamer Schock«
	Anaphylaxie	↑↑/↑/n selten	↓/↓↓	↓/n	↓/n	↑↑/↑	

Die hämodynamischen Profile gelten für Patienten im Schock (mittlerer Blutdruck <60–65 mmHg) mit den genannten Diagnosen (»Ursache«). HI Herzindex; SVR systemischer Gefäßwiderstand; PCD Pulmonalkapillardruck; ZVD zentraler Venendruck; MVO₂ gemischtvenöse O₂-Sättigung; PA Pulmonalarterie; RA rechter Vorhof; RV rechter Ventrikel; LV linker Ventrikel; RVEDP rechtsventrikulär-enddiastolischer Druck; LVEDP linksventrikulär-enddiastolischer Druck; DE Dopplerechokardiographie; ↑↑ bzw. ↓↓ mäßige bis ausgeprägte Zunahme bzw. Abnahme; ↑ bzw. ↓ geringe bis mäßige Zunahme bzw. Abnahme

schocks im Vordergrund, vor der Volumensubstitution findet sich jedoch regelhaft eine Hypovolämiekomponente, und bei vielen Sepsispatienten lässt sich darüber hinaus auch eine Myokarddepression nachweisen. Weiterhin kann jede Form des Schocks zu einer kritischen Reduktion des Koronarperfusionsdrucks führen und damit eine ischämiebedingte Pumpfunktionseinschränkung herbeiführen.

6.1.1 Kardiogener Schock

Klassifikation

Der kardiogene Schock ist die häufigste Todesursache von Infarktpatienten in der Krankenhausphase (Werdan et al. 2010a). Hämodynamisch imponieren die Zunahme der Vorlast (Zunahme von Ventrikelvolumina, linksventrikulärem Füllungsdruck, Pulmonalkapillardruck und zentralem Venendruck) sowie eine Abnahme von Herzindex, Schlagvolumenindex und Schlagarbeitsindex, verbunden mit einem Anstieg des SVR (Tab. 6.1).

Aufgrund der verminderten Organdurchblutung und O₂-Anlieferung ist die O₂-Ausschöpfung erhöht (Erniedrigung der gemischtvenösen O₂-Sättigung, Zunahme der arteriovenösen O₂-Extraktion), und es kommt zum Laktatanstieg.

Ätiologie

Die häufigste Ursache eines kardiogenen Schocks (Tab. 6.1) ist der in infarktbedingte kardiogene Schock, ein mindestens 35- bis 40%iger Myokardfunktionsverlust im Rahmen einer KHK: beim akuten, großen Myokardinfarkt – häufig bei proximalem Verschluss des RIVA der linken Koronararterie –, aber auch bei Rezidivinfarkten und in der »Stunned-myocardium-Phase«. Weitere Ursachen sind akute Mitralinsuffizienz (Herzinfarkt), akute Aorteninsuffizienz (Endokarditis), Ventrikelseptumdefekt und Ventrikelruptur (Herzinfarkt), akute Myokarditis, Terminalstadien von Kardiomyopathien, dekompensiertes Hochdruckherz und Vitien, maligne brady- und tachykarde Rhythmusstörungen sowie traumatisch bedingte Myokardkontusionen und Intoxikationen mit negativ-inotropen Pharmaka (Tab. 6.1 und Tab. 6.3).

Vom kardiogenen Schock ist das perakute Kreislaufversagen zu trennen: Ein perakutes Kreislaufversagen mit plötzlich auftretender Bewusstlosigkeit (Synkope, synkopale Anfälle) kann durch einen akuten Herzstillstand (z. B. präautomatische Pause beim totalen AV-Block), durch eine extreme Verlangsamung der Herzschlagfolge (z. B. beim Karotissinusyndrom), durch eine plötzliche Verlegung der Hauptstrombahn (z. B. bei massiver Lungenembolie, beim seltenen Vorhofmyxom), durch ein unzu-

■ **Tab. 6.3.** Ursachen des infarktbedingten kardiogenen Schocks.^a (Mod. nach Hochman et al. 2000)

Schockursache	Auswirkung	Häufigkeit [%]
Myokardiale Pumpfunktions-einschränkung	Linksventrikuläres Pumpversagen	78,5
	Rechtsventrikuläres Pumpversagen	2,8
Mechanische Infarktkomplika-tionen	Schwerwiegende Mitralin-suffizienz	6,9
	Ventrikelseptumruptur	3,9
	Tamponade der freien Wand	1,4
Andere Ursachen		6,7
Gesamtsterblichkeit aller infarktbedingten Schockpatienten: 60%		
Sterblichkeit bei Vorliegen eines Infarkt-VSD: 87,3%		
^a Daten von 1422 Patienten des SHOCK Trial und SHOCK Registry: Die Mehrzahl der Patienten entwickelte den kardiogenen Schock infolge eines STEMI. Sechs Patienten fielen in mehrere Kategorien, und weitere 4 Patienten waren nicht eindeutig zu klassifizieren.		

reichendes Herzminutenvolumen während körperlicher Belastung (z. B. bei hochgradiger Aortenstenose) oder beim Stehen (z. B. infolge orthostatischer Fehlregulation) verursacht sein.

6.1.2 Hypovolämischer Schock

Klassifikation

Aufgrund der verminderten Vorlast sind die diastolischen Ventrikeldrücke und -volumina sowie der Herzindex und der Schlagvolumenindex reduziert; die gemischtvenöse O₂-Sättigung kann erniedrigt und die arteriovenöse O₂-Differenz erhöht sein (■ Tab. 6.2). Das klinische Erscheinungsbild wird vom Ausmaß des Volumverlustes bestimmt (Christ u. Lackner 2004).

Ein Verlust von 15% (Stadium I) des zirkulierenden Blutvolumens wird in der Regel gut toleriert; lediglich die auftretende Tachykardie kann auffällig sein. Trotz einer kompensatorischen Steigerung der Myokardkontraktilität kann hämodynamisch ein geringer Abfall des Herzindex resultieren, verbunden mit einer leichten Zunahme des SVR, insbesondere dann, wenn der Blutdruck durch Sympathikusaktivierung konstant gehalten wird.

Bei einem Volumenverlust von 15–35% (Stadium II) beginnen die Kompensationsmechanismen zu versagen, es treten eine milde bis mäßige Hypotonie, eine Abnahme des Herzindex und eine Orthostase auf. Der SVR nimmt beträchtlich zu, und die Serumlaktatkonzentration kann ansteigen. Traumapatienten, die 35–40% ihres Blutvolumens verloren haben (Stadium III), weisen eine ausgeprägte Tachykardie, eine Hypotension und Bewusstseinsstörungen auf.

Ein hypovolämischer Schock manifestiert sich bei einem Verlust von über 40% (Stadium IV) des zirkulierenden Volumens, es resultiert ein Abfall des Herzindex und der Gewebepfusion auf weniger als die Hälfte. Die auftretende Laktatacidose kündigt eine ungünstige Prognose mit in der Regel irreversiblen hämorrhagischen Schock an. Besteht ein Blutverlust von 40% oder mehr über einen Zeitraum von 2 h oder sogar länger, muss bereits mit der Erfolglosigkeit der dann eingeleiteten Maßnahmen gerechnet werden.

- Prognostisch ungünstige Faktoren beim hypovolämischen Schock sind die Geschwindigkeit des Auftretens des Volumenverlustes (je rascher, desto ungünstiger) und eine vorbestehende Einschränkung der Herzfunktionsreserve (z. B. bei Zustand nach Herzinfarkt).

Der hypovolämische Schock ist mehr als nur eine mechanische, adaptativ-kompensatorische Reaktion auf den eingetretenen Verlust des zirkulierenden Blutvolumens. Er beinhaltet auch das Ingangsetzen fehllaufender, überschießender Antworten des Organismus im Sinne einer SIRS (■ Tab. 6.4). Letzteres dürfte entscheidend dazu beitragen, dass bei einem prolongierten hypovolämischen Schock die eingeleitete Therapie trotz adäquater Volumensubstitution nicht mehr erfolgreich ist.

Ätiologie

Blutverluste, Plasmaverluste und exogene Flüssigkeits-/Wasserverluste zählen zu den häufigsten Ursachen dessen, was sich in komplizierter Verkettung der sekundären Reaktionen und Regulationen klinisch-symptomatologisch als »hypovolämischer Schock« manifestiert.

6.1.3 Extrakardial-obstruktiver Schock

Beim extrakardial-obstruktiven Schock (■ Tab. 6.1) sind klinische Symptomatik und hämodynamische Befunde durch die Kombination krankheitsspezifischer Befunde mit einem »Low-output-Syndrom« geprägt.

6.1.4 Verteilungsschock

Der gemeinsame Nenner des Verteilungsschocks ist der Verlust an peripherem Gefäßwiderstand (■ Tab. 6.1). Neben den allgemeinen Schockzeichen mit arterieller Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, Oligurie und Bewusstseinsstörung imponieren warme, relativ gut durchblutete Extremitäten und ein erniedrigter diastolischer Blutdruck. Hämodynamisch imponiert beim Verteilungsschock eine ausgeprägte Erniedrigung des SVR, jedoch kann der Widerstand in den einzelnen Organgefäßbetten erniedrigt, unverändert und auch erhöht sein. Initial (vor Volumentherapie) können Herzindex und ventrikuläre Füllungsdrücke erniedrigt sein, danach sind sie in der Regel erhöht (■ Tab. 6.2).

6.1.5 Septischer Schock

Klassifikation

Definition

Der septische Schock, die häufigste Todesursache auf der Intensivstation, ist Folge einer Toxin-/Mediatorokaskade, die sowohl durch gramnegative als auch grampositive Bakterien, ebenso polymikrobiell und in seltenen Fällen auch durch Pilze oder Viren ausgelöst werden kann (► Abschn. 6.2.5 und ► Abschn. 6.2.6).

Die Letalität der Sepsis (ca. 10–15%) steigt bei der schweren Sepsis auf ca. 30% und beim septischen Schock auf 50–60% an. Zirka

■ **Tab. 6.4.** Sepsis und SIRS-Terminologie. (Nach Müller-Werdan u. Werdan 2005)

Begriff	Definition/Charakteristika
Infektion	Entzündliche Gewebereaktion auf Mikroorganismen oder Invasion von Mikroorganismen in normalerweise steriles Gewebe
Bakteriämie	Vorhandensein vitaler Bakterien im Blut
SIRS	Systemisch-entzündliche Reaktion auf verschiedene schwere klinische Insulte, charakterisiert durch 2 oder mehr der folgenden Symptome: Körpertemperatur >38°C oder <36°C Herzfrequenz >90/min Atemfrequenz >20/min oder p _a CO ₂ <32 mmHg Leukozyten >12.000/mm ³ oder <4000/mm ³ oder >10% unreife Stabkernige
Sepsis	Systemische Reaktion auf eine Infektion, charakterisiert durch 2 oder mehr der folgenden, durch die Infektion hervorgerufenen Symptome: Körpertemperatur >38°C oder <36°C Herzfrequenz >90/min Atemfrequenz >20/min oder p _a CO ₂ <32 mmHg Leukozyten >12.000/mm ³ oder <4000/mm ³ oder >10% unreife Stabkernige
Schwere Sepsis	Sepsis, assoziiert mit Organdysfunktion, Minderperfusion oder Hypotonie. Minderdurchblutung und Durchblutungsstörungen können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Laktatacidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage
MODS	Vorhandensein einer dermaßen geänderten Organfunktion bei Akutkranken, dass die Homöostase ohne Intervention nicht mehr aufrechterhalten werden kann
Sepsisinduzierte Hypotonie	Systolischer Blutdruck <90 mmHg oder Reduktion um ≥40 mmHg des Ausgangswerts bei Fehlen anderer Hypotonieursachen
Septischer Schock	Sepsisinduzierter Schock mit Hypotonie trotz adäquater Volumensubstitution, einhergehend mit Durchblutungsstörungen; Letztere können beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Laktatacidose, Oligurie oder eine akute Änderung der Bewusstseinslage. Die Behandlung mit inotropen oder vasokonstriktorisches Substanzen kann zur Maskierung der Hypotonie zum Zeitpunkt der Feststellung von Durchblutungsstörungen führen
Refraktärer septischer Schock	Septischer Schock ohne rasches Ansprechen auf Volumengabe (z. B. 500 ml NaCl in 30 min) und Vasopressoren
Akute septische Kardiomyopathie	Myokardschädigung im Rahmen einer Sepsis mit der Folge einer im Verhältnis zum SVR verminderten Pumpfunktion des Herzens
CARS	Kompensatorisches antiinflammatorisches Reaktionssyndrom, das sich – im Anschluss an die proinflammatorische Phase – als Anergie, als erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen oder als beides manifestiert
MARS	Antagonistisches Reaktionssyndrom, das sich aus mehreren SIRS- und CARS-Phasen zusammensetzt
PIRO	P: »predisposition«, I: »insult/infection«, R: »response«, O: »organ dysfunction«; »developing a staging system for sepsis« ^a
MODS »multiple organ dysfunction syndrome«; CARS »compensatory antiinflammatory response syndrome«; MARS »mixed antagonistic response syndrome«.	
^a Levy et al. 2003.	

50% aller Sepsistodesfälle sind auf ein intractables MODS zurückzuführen, 40% auf ein therapierefraktäres Kreislaufversagen, und bei 10% ist eine nichtbeherrschbare septische Kardiomyopathie die Ursache (► Abschn. 6.6.2).

- ☉ Von den Sepsispatienten entwickeln 64% innerhalb von 24 h (Median) eine schwere Verlaufsform, und 23% der Patienten mit schwerer Sepsis erleiden innerhalb der nächsten 28 Tage (Median) einen septischen Schock (Moerer u. Quintel 2009).

Ätiologie

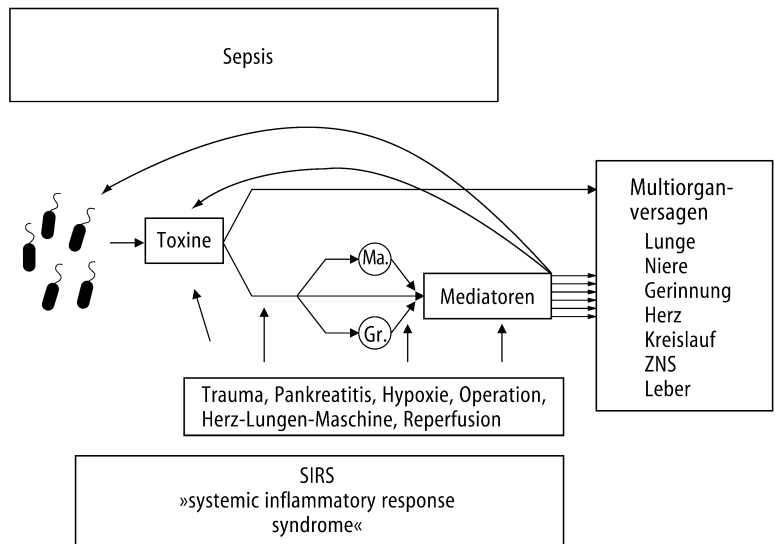
Führende Erreger sind *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Bacterioides*, *Aerobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Salmonellen*, koliforme Keime und grampositive Bakterien (Enterokokken, hämolysierende Streptokokken, *Staphylococcus aureus* und *S. albus*), Anaerobier und *Candida*.

- ☉ Während in früheren Jahren der gramnegative septische Schock dominierte, wird heutzutage bereits jeder zweite septische Schock durch grampositive Kokken (vorwiegend *Staphylokokken*) hervorgerufen.

Im Verständnis der Sepsis und des septischen Schocks ist allerdings in den letzten Jahren ein erheblicher Wandel eingetreten (► Abb. 6.1). Stand früher die bakterielle oder die Pilzinfektion mit Einschwemmung von Keimen in die Blutbahn ganz im Vordergrund der Betrachtungsweise, so sind es heute vielmehr die durch die mikrobiellen **Toxine** via Aktivierung von Mediatorzellen induzierten Zytokin- und Mediatornetzwerken, die für das MODS und den septischen Schock verantwortlich gemacht werden (► Abschn. 6.2.6).

Auch dass nichtinfektiöse Noxen (Trauma, Pankreatitis, herzchirurgische Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine) zu einem ganz ähnlichen klinischen Bild wie bei bakteriell ausgelöster Sepsis führen können, spricht für eine mehr oder weniger

■ **Abb. 6.1.** Pathophysiologischeschema des Multiorganfunktionsyndroms bei Sepsis und SIRS. Ausgehend von der lokalen bakteriellen Infektion kommt es zur Einschwemmung von Bakterientoxinen in den Kreislauf. Die Toxine können einerseits direkt zur Organschädigung führen, andererseits aktivieren sie Mediatorzellen (Ma. Makrophagen, Gr. Granulozyten) zur Freisetzung von Mediatoren (Zytokine, reaktive O₂-Verbindungen u. a.). Die freigesetzten Mediatoren sollen die Bakterien zerstören und Toxine inaktivieren. Eine überschießende Mediatorfreisetzung führt allerdings auch zur Organschädigung mit Ausbildung eines MODS. Auch nichtinfektiöse Insulte führen zur Aktivierung dieser Mediatorkaskade und zur Ausbildung eines MODS; das klinische Erscheinungsbild dieses eskalierenden SIRS ist dem der Sepsis ähnlich



gemeinsame Zytokin-/Mediatorendstrecke als verantwortlichem Schädigungsnetzwerk sowohl bei infektiösen als auch bei nicht-infektiösen SIRS-Formen (■ Tab. 6.4).

6.1.6 Anaphylaktischer Schock

Klassifikation

Definition

Der anaphylaktische Schock ist ein akut eintretender Schockzustand, der durch anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen ausgelöst wird: Der Blutdruckabfall infolge Vasodilatation mit relativer Hypovolämie kann mit Larynxödem, Bronchospasmus, Angioödem, Urtikaria, Erythemen und Myokarddepression einhergehen.

Klassische anaphylaktische Reaktionen sind IgE-vermittelte allergische Ereignisse in Reaktion auf ein Antigen, entsprechend einer Typ-I-Reaktion nach Gell und Coombs, die perakut und generalisiert systemisch ablaufen.

Antibiotika, Insekten- und Schlangengifte, Impfstoffe, Seren, jodhaltige Kontrastmittel und Nahrungsmittel gehören zu den typischen auslösenden Allergenen. IgE-spezifische Effektorzellen der Immunantwort sind im Wesentlichen Mastzellen und Basophile, die nach Stimulation eine Vielzahl proinflammatorischer Mediatoren freisetzen und damit das klinische Erscheinungsbild der Anaphylaxie hervorrufen.

Davon abzugrenzen sind IgE-unabhängige Unverträglichkeitsreaktionen ohne vorausgehende Sensibilisierung mit einem sehr ähnlichen oder identischen klinischen Erscheinungsbild: Bei anaphylaktoiden Reaktionen (typischerweise ausgelöst z. B. durch Röntgenkontrastmittel, Salizylate und Opiate) kommt es durch chemische, physikalische oder osmotische Stimuli zur Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen.

Daneben wurden auch Immunreaktionen vom Typ III nach Gell und Coombs bei anaphylaktischen Reaktionen beschrieben, bei denen Komplexe aus IgG und spezifischem Antigenkomplement Komplement aktivieren und über die Anaphylatoxine C3 a und C5 a die Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen

stimulieren. Charakteristischerweise tritt diese Reaktion bei Patienten mit hereditärem IgA-Mangel, dem häufigsten angeborenen Defekt des Immunsystems (1:500–700), im Rahmen von Bluttransfusionen auf: Präformierte Antikörper gegen IgA im Serum dieser Patienten können die Mediatorkaskaden auslösen.

Der Begriff »anaphylaktoide Reaktion« kann auch als Überbegriff für akute Unverträglichkeitsreaktionen mit den Symptomen einer Anaphylaxie verwandt werden, ohne damit eine Aussage zum Pathomechanismus zu implizieren (Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004).

Kumulativer Mediatoreffekt. Der kumulative Effekt der freigesetzten Mediatoren besteht im Wesentlichen in einer erhöhten Gefäßpermeabilität, einer ausgeprägten Vasodilatation und einem Bronchospasmus. Autoptisch wurde bei tödlich verlaufender Anaphylaxie ein Ödem der Lungen mit oftmals flüssigkeitsgefüllten Alveolen, ein Ödem der oberen Atemwege, einschließlich des Larynx und der Epiglottis, der Haut und der viszeralen Organe gefunden. Im Zusammenhang mit Ödemen der oberen Atemwege kommt es oft zu einer pulmonalen Überblähung oder auch zu einer ausgeprägten Bronchokonstriktion.

6.1.7 Neurogener Schock

Definition

Der neurogene Schock wird durch einen Verlust der peripheren Vasomotorenkontrolle infolge einer Dysfunktion oder einer Verletzung des Nervensystems hervorgerufen.

Das klassische Beispiel dafür ist der meist mit einer Rückenmarkverletzung assoziierte spinale Schock (Guly et al. 2008; Grigorean et al. 2009). Dem Verlust des Venentonus mit erhöhter venöser Kapazität scheint hier die entscheidende Bedeutung zuzukommen, wobei auch der Arterientonus reduziert sein kann. In letzterem Fall kommt es nach Flüssigkeitssubstitution zu einer Steigerung des Herzindex. Eine – allerdings selbstlimitierende und vorübergehende – neurale Fehlregulation findet sich auch als Ursache der vasovagalen Synkope und bei der Spinalanästhesie.

6.1.8 »Nebennieren-Schock«, Schock infolge Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison)

Klassifikation

Definition

Der Schock bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) ist Folge eines ausgeprägten Kortisol- und Aldosteronmangels aufgrund einer Störung der Nebennierenrindenfunktion. Bei der relativen Nebennierenrindeninsuffizienz bei septischem Schock ist sind die geschädigten Nebennieren nicht in der Lage, die erhöhte Glukokortikoidproduktion aufzubringen.

Die Addison-Krise kündigt sich mit unspezifischen Symptomen wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen, abdominalen Schmerzen, Myalgien, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, Schwäche, Verwirrtheit und Agitation oder Delir an. Bei Exsikkose kann es zu hohem Fieber kommen.

Das initiale hämodynamische Profil ähnelt dem des hypovolämischen Schocks; nach adäquater Volumensubstitution demaskiert sich ein hyperdynamer, vasopressorrefraktärer Schock (Parkar u. Taylor 2001), der einem septischen Schock ähneln kann. Überlagern sich beide Schockformen, so sind das Erkennen der Nebenniereninsuffizienz (Kortisolbestimmung, ACTH-Test) und die eingeleitete Kortikoidbehandlung oft lebensrettend.

Ätiologie

Zur Addison-Krise kann es einerseits bei Patienten mit chronischer, substituierter Nebennierenrindeninsuffizienz bei besonderen Krankheits- oder Operationsbelastungen ohne ausreichende Steigerung der Kortikoidmedikation kommen; andererseits kann auch eine beidseitige Nebennierenblutung im Gefolge einer Sepsis (Meningokokken, gramnegative Bakterien), einer HIV-Infektion, einer Pilzinfektion, einer malignen Infiltration, eines anaphylaktischen Schocks (Lefevre et al. 1996) oder auch eine Einblutung unter Antikoagulation zur akuten Nebenniereninsuffizienz führen (Rao et al. 1989). Die häufigste Ursache ist allerdings eine Autoimmunadrenitis.

6.1.9 Phäochromozytom-induzierter kardiogener Schock

Definition

Das Phäochromozytom ist ein katecholaminproduzierender Tumor, der von intra- aber auch extraadrenalen (Paragangliom) chromaffinen Zellen ausgeht.

Im Vordergrund stehen Hochdruckkrisen. Beim seltenen kardiogenen Schock dominiert infolge der hohen endogenen Katecholaminspiegel die Tachykardie bei einem Low-output-Syndrom. Neben der medikamentösen Schocktherapie können auch perkutane Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme erforderlich werden (Park et al. 2009).

6.1.10 Seltene Schockformen

Seltene Schock- und Synkopenformen sind in der ► Übersicht 6.1 aufgeführt.

Mit dem Begriff »vasalperipherer Schock« werden jene akuten Zustände von Kreislaufinsuffizienz bezeichnet, deren Ursachen direkt auf die Funktion der peripheren Widerstandsgefäße und auf die Gefäßkapazität einwirken.

Übersicht 6.1. Ursachen für seltene Schock- und Synkopenformen

- Intoxikationen, z. B. durch Barbiturate, Narkotika, Tranquillizer
- Zentralnervöse Läsionen, z. B. Hirntrauma, Sonnenstich
- Endokrine Krisen, z. B. Nebennierenrindeninsuffizienz, thyreotoxische Krise, Coma diabeticum, Phäochromozytom (Park et al. 2009)
- Fettemboliesyndrom
- Miktionssynkope
- Hustenschlag
- Kollapszustände
- Menière-Syndrom
- Bauchtraumen
- Magensaftaspiration
- Schmerz
- Wärmestau (Hitzschlag) oder Unterkühlung
- Extreme psychische Reaktion (»Ohnmacht«)

6.2 Pathophysiologie des Schocks

Die Komplexität des Schockgeschehens wird in ■ Abb. 6.2 deutlich. Die folgende auszugsweise Besprechung einzelner Schockkomponenten kann demzufolge immer nur einen Teilaspekt beleuchten.

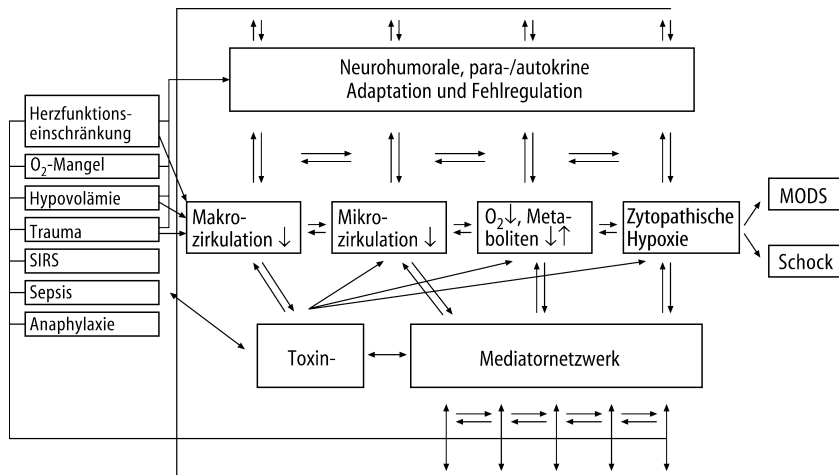
6.2.1 Störung der Makrozirkulation

- 🔍 Die Betrachtung der hämodynamischen Schockauswirkungen muss neben dem arteriellen Schenkel und der Mikrozirkulation auch den venösen Schenkel des Kreislaufsystems miteinbeziehen.

In einem geschlossenen Kreislaufsystem ist der Herzauswurf (Herzzeitvolumen, HZV, determiniert durch Herzfrequenz, Vorlast, Nachlast und Kontraktilität) mit dem venösen Rückstrom (venöses Minutenvolumen, determiniert durch den mittleren Zirkulationsdruck, pcm, rechtsatrialen Druck und venösen Gefäßwiderstand) identisch.

Kardiogener Schock

Der Verlust von Myokardmasse beim akuten Herzinfarkt mit Minderung der Kontraktilität führt zur Abflachung der Frank-Starling-Kurve und zur Zunahme des Vorhofdrucks. Das stark verminderte Herzzeitvolumen führt zum Blutdruckabfall, der durch eine ausgeprägte Vasokonstriktion mit Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes kompensiert werden soll (■ Tab.



■ **Abb. 6.2.** Pathogenese und Pathophysiologie des Schocks. *MODS* »multiple organ dysfunction syndrome«, *SIRS* »systemic inflammatory response syndrome«. (Erläuterungen s. Text)

6.2). Durch das positiv-inotrop wirkende Dobutamin (ohne wesentlichen Einfluss auf den venösen Rückfluss) können die Kontraktionskraft des Herzens gesteigert und damit der Herzauswurf erhöht werden. Im Gegensatz zum Dobutamin würden die Katecholamine Noradrenalin und Dopamin nicht nur positiv-inotrop wirken, sondern auch die venöse Kapazität reduzieren und damit den mittleren Zirkulationsdruck erhöhen.

Hypovolämischer Schock

Hypovolämie vermindert das zirkulierende Blutvolumen und damit auch den pcm. Die resultierende Abnahme des venösen Rückstroms und damit des Herzauswurfs kann durch Volumensubstitution ausgeglichen werden.

Das hämodynamische Bild des hämorrhagischen hypovolämischen Schocks ist jedoch nicht nur durch den Blutverlust geprägt, sondern auch durch eine initiale kompensatorische Vasokonstriktion, die im weiteren Verlauf von einer therapeutisch schwer beeinflussbaren Vasodilatation gefolgt wird. Für Letztere wird zum einen eine Hochregulation der spinalen NO-Synthase verantwortlich gemacht (Lu et al. 1999; ► Abschn. 6.2.6), zum anderen eine Aktivierung der PARS, einem Schlüsselenzym der Apoptose (► Abschn. 6.2.7).

Septischer Schock

Der septische Schock (Tab. 6.1; Kap. 11 in Werdan et al. 2005; Werdan et al. 2009a) beeinflusst das venöse System in zweierlei Hinsicht: Einerseits führen die aktive Dilatation kleiner Venen und Venolen sowie der Plasmaabfluss ins Interstitium zur Steigerung der Venenkapazität bei gleichzeitiger Abnahme des Blutvolumens; eine Abnahme des mittleren Zirkulationsdrucks (pcm) und damit des venösen Rückstroms und konsekutiv des Herzauswurfs ist die Folge. Andererseits finden sich im septischen Schock auch eine Dilatation der großen Venen und ein arteriovenöses »shunting«, beides mit der Folge einer Verminderung des venösen Gefäßwiderstands (Rv) und damit einem verstärkten venösen Rückstrom zum Herzen.

Vor adäquater Volumensubstitution reicht die Abnahme des Rv allerdings nicht aus, um die Reduktion des pcm auszugleichen: Der Herzauswurf bleibt vermindert. Durch eine adäquate Volumensubstitution lässt sich der pcm normalisieren; aufgrund des weiterhin erniedrigten Rv führt dies, bei

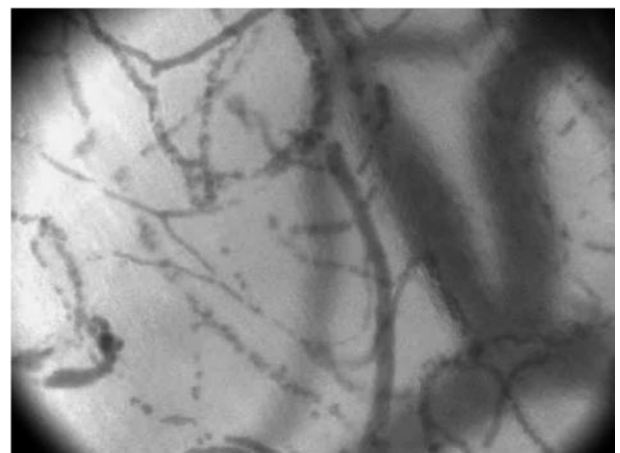
Fehlen einer Myokarddepression, dann sogar zu einem supranormalen venösen Rückstrom und einem supranormalen HZV. Die Rv-Abnahme kann bis zu einem gewissen Grad eine meist vorhandene mäßige Myokarddepression (Werdan et al. 2009b) maskieren. Erst bei einer ausgeprägten Kontraktilitätsminderung wird diese als Einschränkung des Herzauswurfs manifest; dies trifft bei ca. 20% aller Sepsispatienten zu (Kumar u. Parrillo 2001).

6.2.2 Störung der Mikro-zirkulation

Die Mikro-zirkulation und deren erkrankungsbedingte Störungen können heutzutage beim Patienten mit der OPS sichtbar gemacht werden (Verdant u. De Backer 2005; den Uil et al. 2008;

■ **Abb. 6.3.**

- Eine regelrechte Durchblutung auf Mikro-zirkulationsebene (Gefäße bis 100–150 µm Durchmesser) ist Voraussetzung für eine adäquate Gewebepерfusion; ein normales HZV und ein normaler Blutdruck sind dafür noch nicht ausreichend.



■ **Abb. 6.3.** Sichtbarmachung der sublingualen Mikro-zirkulation bei einem Patienten mit Schock. (Weitere Erläuterungen s. Text)

Übersicht 6.2. Vasomotorenstörung und Mikrozyklulationschädigung im Schock

- Verlust der Vasomotorenregulation mit Mismatch von Gewebedurchblutung und metabolischer Aktivität durch
 - Gewebeacidose
 - Gewebekatecholaminverarmung
 - Mediatorinduzierte Katecholaminresistenz der Gefäßmuskulatur
 - Freisetzung von vasodilatierenden und vasokonstringierenden Prostaglandinmetaboliten
 - Verminderter Sympathikotonus infolge zerebraler Durchblutungsstörungen
 - Mediatorinduzierte Bildung von NO in Gefäßmuskulaturzellen
- Verlust der Endothelintegrität durch
 - Reaktive O₂-Verbindungen, gebildet von aktivierten neutrophilen Granulozyten und während der Reperfusion
 - Freisetzung vasoaktiver Faktoren wie Histamin, Bradykinin, plättchenaktivierendem Faktor, Leukotriene, Tumornekrosefaktor
 - Leukozyten-Endothel-Interaktion via Adhäsionsmoleküle (Integrine, Selektine)
- Folgen des Verlustes der Endothelintegrität
 - Erhöhte Kapillarpermeabilität
 - Exsudation von Plasmaproteinen ins Gewebe
 - Abfall des plasmakotischen Drucks
 - Entwicklung eines interstitiellen Ödems
 - Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens
- Intravasales »clotting« von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten mit Verstärkung der Endothelschädigung und Verschlimmerung des Mismatches durch
 - Mikrothromben
 - Primäre Endothelschädigung durch zirkulierende Zytokine
 - Reaktive O₂-Verbindungen, generiert durch neutrophile Granulozyten und während der Reperfusion
 - Komplementaktivierung
 - Verminderte Erythrozytendeformierbarkeit infolge durch reaktive O₂-Verbindungen hervorgerufener Membranschäden

Die regionale Durchblutung auf Mikrozyklulationsebene wird durch lokale intrinsische (Autoregulation) und durch extrinsische Faktoren (autonomes Nervensystem und humorale Faktoren) geregelt. Der Blutfluss zu den einzelnen Organen wird durch den Tonus der präkapillären Arteriolen, der prä- und postkapillären Sphinktergefäße sowie durch lokale Veränderungen der metabolischen Aktivität gesteuert.

Kapillargefäßtonus

Prä- und postkapilläre Gefäßregionen sprechen auf intrinsische und extrinsische Kontrollmechanismen an. Änderungen des Tonus dieser Gefäßregionen sind insofern bedeutungsvoll, als zwischen diesen beiden Gefäßregionen (auf der Kapillarebene) ein aktiver Stoffwechsel und die Flüssigkeitsregulation über die Kapillarwand stattfinden. Das Öffnen mikroanatomischer oder

funktioneller Shunts führt zu einem Mismatch von Stoffwechsel und O₂-Versorgung; das Nichtöffnen von Gefäßsphinktern metabolisch aktiver Regionen führt zu Ischämie und zum anaeroben Stoffwechsel mit Laktatproduktion.

Ein erhöhter präkapillärer Tonus (wie bei Sympathikusstimulation) bewirkt eine Erhöhung des systemischen Blutdrucks und eine Senkung des lokalen hydrostatischen Drucks. Der erniedrigte hydrostatische Druck favorisiert die Volumenumverteilung aus dem Interstitium zurück in den Kreislauf. Ein relativ zum präkapillären Tonus erhöhter postkapillärer Tonus führt zum Gefäßpooling von Blut und zum Verlust von Flüssigkeit ins Interstitium infolge des erhöhten hydrostatischen Drucks.

Die Störung der Mikrozyklulation ist ein wesentliches Charakteristikum des Schocks. Die diesen Störungen zugrunde liegenden, bei den einzelnen Schockformen qualitativ und quantitativ unterschiedlich relevanten Mechanismen sind in der ► Übersicht 6.2 aufgeführt.

Bei **septischem Schock** (► Abb. 6.4) ist die sublinguale Mikrozyklulation in ihrer Gefäßdichte reduziert und der Anteil der perfundierten kleinen Gefäße (<20 µm) vermindert. Diese Veränderungen sind bei Versterbenden ausgeprägter als bei Überlebenden. Die topische Applikation von Azetylcholin kann diese Veränderungen wieder rückgängig machen (den Uil et al. 2008).

6.2.3 Störung der Organperfusion

- Die Durchblutung der einzelnen Organe kann über einen weiten Blutdruckbereich organspezifisch konstant gehalten werden; für den Menschen wird diese Autoregulation für einen Bereich von 60–100 mmHg angegeben.

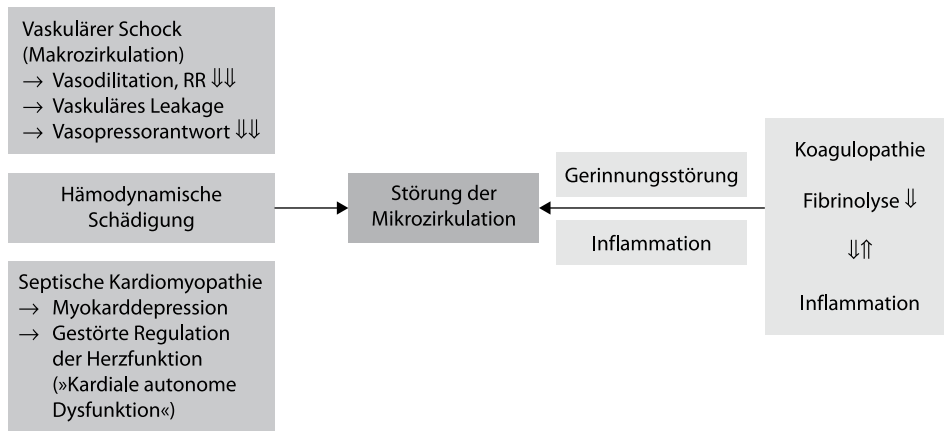
Außerhalb dieses Bereiches müssen extrinsische Adaptationsmechanismen einsetzen, soll es nicht durch ein Mismatch von Durchblutung und metabolischer Aktivität zu Organversagen und Schock kommen.

Kardiogener und hypovolämischer Schock

Bei diesen Schockformen wird der Blutfluss in Gehirn und Herz autoregulatorisch aufrechterhalten (Wan et al. 2009). In allen anderen Organgefäßbetten ist er jedoch teilweise erheblich eingeschränkt, damit der systemische Blutdruck möglichst stabil gehalten werden kann. Für diese Vasokonstriktion sind v. a. ein erhöhter Sympathikotonus und die Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere verantwortlich.

Diese adaptativen Mechanismen reichen aus, um bei gering bis mäßig eingeschränktem HZV lebenswichtige Organe adäquat zu perfundieren; bei ausgeprägter Hypotonie kommt es jedoch zur Organischämie und zum Organversagen. Selbst nach Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse können die Störungen auf Mikrozyklulationsebene über Tage persistieren, v. a. im Gehirn, in den Nieren, in der Leber und in anderen Splanchnikusorganen. Die irreversible Phase eines schweren hämorrhagischen Schocks ist aufgrund experimenteller Befunde durch die Vasodilatation präkapillärer Sphinkter charakterisiert.

Die Splanchnikusperfusion beim kritisch Kranken variiert sehr stark in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, kompensatorischen Mechanismen und therapeutischen Interventionen (Jakob u. Takala 2000): Im Fall einer systemischen Hypoperfusion oder Hypoxämie wird die Splanchnikusperfusion reduziert;



■ **Abb. 6.4.** Mechanismen der gestörten Mikrozirkulation im septischen Schock. Hämodynamische Funktionseinschränkung durch Gefäß- und Herzschädigung, inflammationsbedingte Gefäßschädigung und die Gerinnungsstörung (Mikrothromben) infolge Koagulopathie und reduzierte Fibrinolyse bestimmen das Ausmaß der Störung der Mikrozirkulation im

septischen Schock. Auch bei anderen Schockformen sind Inflammation und Gerinnungsstörung sowie ggf. auch die kardiale Funktionseinschränkung (kardiogener Schock) für die Mikrozirkulationsstörung von wesentlicher Bedeutung

hierbei wird der Leberblutfluss auch unter diesen Bedingungen aufgrund intrinsischer Kontrollmechanismen relativ hoch gehalten (Jakob et al. 2002).

Sepsis und septischer Schock

➤ Bei Sepsis und septischem Schock finden sich bereits bei noch relativ adäquaten Blutdruckwerten Störungen der Organdurchblutung, die eine primäre Schädigung auf Mikrozirkulationsebene nahe legen.

Mit Ausnahme der Hirnstrombahn zeigen alle anderen Strombahngebiete (Splanchnikusbereiche, Niere, Skelettmuskel, Haut) eine starke Abnahme des Gefäßwiderstands. Sie beruht auf einer sepsisinduzierten aktiven Vasodilatation und dem Verlust der extrinsischen Vasomotorenkontrolle, wodurch die Durchblutung ausschließlich vom HZV abhängig wird.

Im Koronargefäßsystem fällt dagegen der Widerstand noch stärker als in den anderen Organen ab, und demzufolge ist die Koronarperfusion bei Patienten mit septischem Schock sogar häufig erhöht (Dhainaut et al. 1987; Cunnion et al. 1986).

Die Splanchnikusperfusion ist bei Patienten mit schwerem SIRS, Sepsis und septischem Schock relativ erhöht, jedoch immer noch inadäquat im Verhältnis zum gesteigerten regionalen O_2 -Verbrauch, sodass die O_2 -Extraktionsrate hoch sein muss. Eine adäquate Flüssigkeitssubstitution sowie Katecholamingabe mit β -Adrenozeptor-stimulierender Wirkung steigern die Splanchnikusperfusion und das regionale O_2 -Angebot, nicht jedoch den regionalen O_2 -Verbrauch; NO-Hemmer dagegen wirken auf die Splanchnikusregion ungünstig (Jakob u. Takala 2000).

6.2.4 Sauerstoffmangel und zytopathische Hypoxie

Die Schädigung der Zellfunktion kommt durch ein komplexes Wechselspiel verschiedener Noxen und gehemmter/geschädigter Zellfunktionen zustande (■ Abb. 6.2, ■ Abb. 6.6). Die einzelnen Komponenten besitzen je nach Schockform unterschiedliche Relevanz.

➤ Zentrale Bedeutung bei der Zellschädigung haben der O_2 -Mangel, Toxine, Mediatoren, die zytopathische Hypoxie (gestörte mitochondriale O_2 -Verwertung infolge einer Toxin-/Mediator-induzierten Schädigung der Atmungskette) sowie reaktive O_2 -Verbindungen. Letztere entfalten ihre schädliche Wirkung auch in der Reperusionsphase nach adäquater initialer Schockbehandlung.

Hypoxie führt zur Induktion des »hypoxieinduzierten Faktors« (HIF), der eine Reihe kompensatorischer Mechanismen auslöst. Zu den geschädigten Zellfunktionen zählen: Energiestoffwechsel, Membranfunktionen, Zellkernprozesse einschließlich Genexpression und Apoptose, Zellmetabolismus und (in der Herzmuskelzelle) die Beeinträchtigung inotroper Mechanismen.

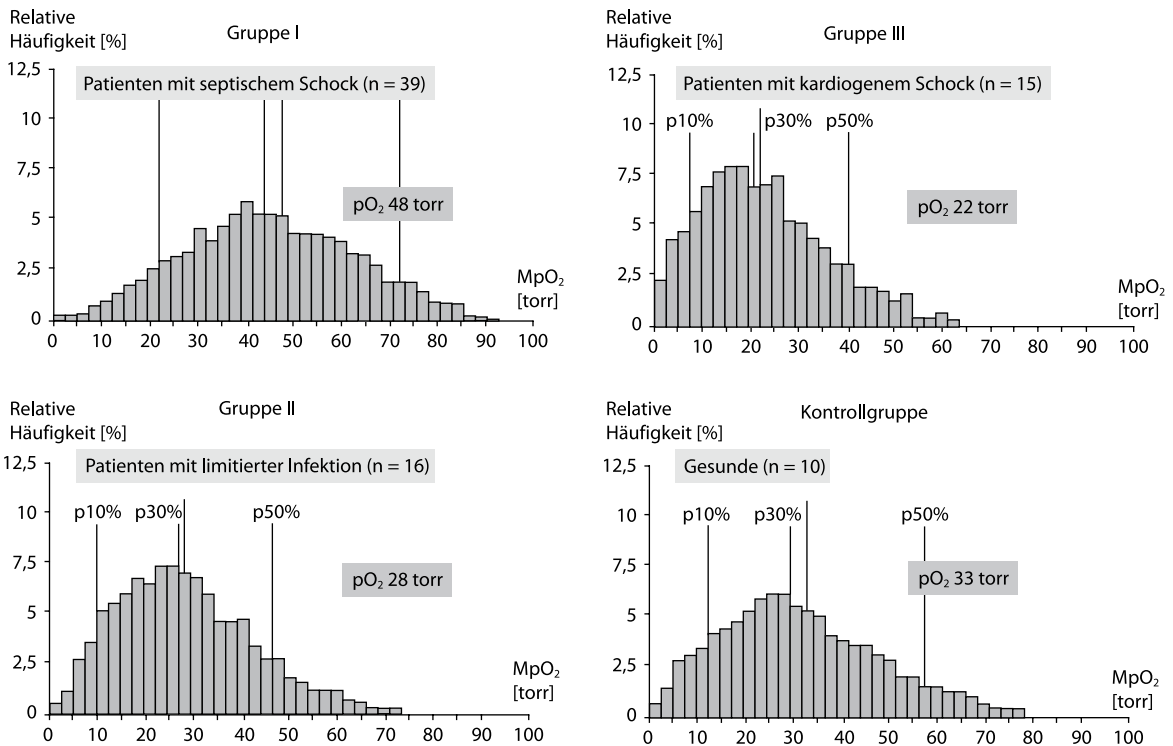
Energiestoffwechsel bei Hypoxie und zytopathischer Hypoxie

Bei **Hypoxie oder milder Ischämie** akkumulieren ADP und $NADH+H^+$. Unter diesen Bedingungen scheint der erhöhte zelluläre ADP-Spiegel die treibende Kraft für die mitochondriale ATP-Produktion darzustellen.

Bei **schwerer Ischämie oder Koronarverschluss** akkumulieren $NADH+H^+$ und $FADH_2$ und kommen damit als Regulatoren nicht mehr in Frage. Auch das angestiegene ADP bestimmt unter diesen Bedingungen nicht mehr die Geschwindigkeit der ATP-Produktion, weil nun der sehr niedrige O_2 -Partialdruck zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt wird. Allerdings zeigen die Mitochondrien auch noch bei sehr niedrigem O_2 -Partialdruck (Michaeliskonstante $<1 \mu M$) eine adäquate ATP-Produktion. Erst unter extremem O_2 -Mangel versagt demzufolge die Atmungskette, und die Energieproduktion ist auf die anaerobe Glykolyse (Umwandlung von Pyruvat zu Laktat mit Energiegewinn von nur 2 Mol ATP/Glukosemolekül anstelle der 38 Moleküle ATP/Glukosemolekül bei aerober Verstoffwechslung) angewiesen.

Wesentlich gravierender als das verminderte O_2 -Angebot ist beim septischen Schock und anderen prolongierten Schockformen die **zytopathische Hypoxie**, die gestörte zelluläre/mitochondriale O_2 -Verwertung infolge einer Hemmung der mitochondrialen Atmungskettenenzyme durch bakterielle Toxine

Skelettmuskel pO₂



■ **Abb. 6.5.** Skelettmuskel-Sauerstoff-Partialdrucke bei Herzgesunden, Patienten mit limitierter Infektion und Patienten mit septischem und kardiogenem Schock im Vergleich. Bei den genannten Patientengruppen wurde der Sauerstoffpartialdruck (pO₂) im Skelettmuskel gemessen. Im

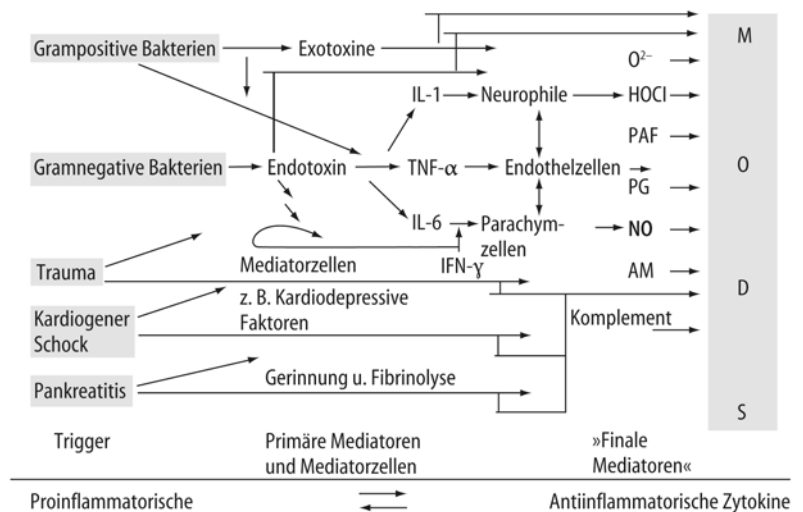
Vergleich zu Herzgesunden (*Gesunde*) sind die pO₂ bei Patienten mit kardiogenem Schock deutlich niedriger, bei Patienten mit septischem Schock aber deutlich höher, letzteres als Folge der zytopathischen Hypoxie (s. Text). (Mod. nach Boekstegers et al. 1994)

und Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO), Interleukin-1α oder Tumornekrosefaktor α (Zell et al. 1997; Gellerich et al. 1999). Dies führt dazu, dass trotz ausreichendem O₂-Angebot an die Zelle infolge der mitochondrialen Produktionshemmung keine ausreichende ATP-Produktion möglich ist (Brealey et al. 2002). Erkennbar ist die zytopathische Hypoxie an den inadäquat hohen O₂-Gewebe-Partialdrücken, wie dies für den septischen Schock anhand der inadäquat hohen O₂-Partialdrucke im Skelettmuskel nachgewiesen worden ist (■ Abb. 6.5; Boekstegers et al. 1994).

Ischämiebedingte Zellfunktionschädigung

Die systemische und die regionale Minderperfusion spielen als Verursacher der ischämisch bedingten Zellschädigung bei den meisten Schockformen eine prägende Rolle. Sind die neurohormonalen Adaptationsmechanismen (■ Abb. 6.6) nicht mehr in der Lage, die schockinduzierte Organischämie und Hypoxie zu kompensieren, so sind die Hemmung des aeroben Zellstoffwechsels, die Abhängigkeit der Energieproduktion von der allein nicht ausreichenden anaeroben Glykolyse und die daraus

■ **Abb. 6.6.** Toxin- und Mediatornetzwerke bei Sepsis und SIRS. *TNF-α* Tumornekrosefaktor α; *IL-1* Interleukin 1; *IL-6* Interleukin 6; *IFN-γ* Interferon γ; *Neutrophile* neutrophile Granulozyten; *O₂⁻* Superoxidation; *HOCl* hypochlorige Säure; *PAF* plättchenaktivierender Faktor; *PG* Prostaglandine; *NO* Stickstoffmonoxid; *AM* Adhäsionsmoleküle; *MODS* Multiorgandysfunktionssyndrom; *SIRS* systemisches Inflammations-Reaktions-Syndrom (»systemic inflammatory response syndrome«)



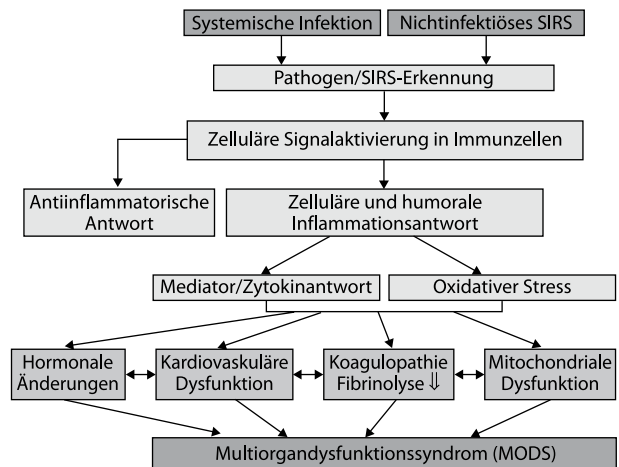
resultierende zelluläre Energieverarmung mit Laktatanstieg und Acidose die Folge.

6.2.5 Bakterien und Toxine als Trigger des septischen Schocks

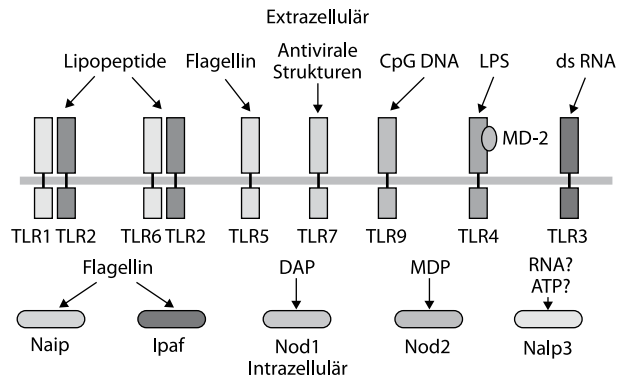
Das **Erregerspektrum** beim septischem Schock umfasst Bakterien (am häufigsten), Pilze v. a. bei Immunsupprimierten und – selten – Viren. Zu den häufigsten bakteriellen Erregern zählen – je nach Ausgangspunkt der Infektion – Staphylokokken, Streptokokken (Pneumokokken), gramnegative Darmerreger wie *Escherichia coli*, Klebsiellen, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacteroides* sowie – sporadisch oder in Epidemien – Meningokokken (Hauber u. Zabel 2009; Reinhart et al. 2010). In den letzten Jahren ist ein Erregerwandel mit Abnahme gramnegativer und relativer Zunahme grampositiver Erreger zu verzeichnen.

Bei Hypotonie und Schock primär nichtseptischer Genese muss aufgrund der gestörten Splanchnikusperfusion mit einer bakteriellen bzw. Toxintranslokation über die Darmwand gerechnet werden, mit der Folge eines superponierten septischen Schocks bzw. eines eskalierenden SIRS mit Ausbildung eines MODS (► Abschn. 6.5).

Jedes **Schema der Pathophysiologie** von Sepsis, systemischem Inflamations-Reaktions-Syndrom (SIRS) und Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS) als Ursache oder Komplikation eines Schocks unterschiedlicher Genese kann nur bestimmte Aspekte dieses komplexen Syndroms widerspiegeln (► Abb. 6.7, ► Abb. 6.8, ► Abb. 6.9; Hauber u. Zabel 2009). Initiiert wird das Geschehen durch Bindung von Toxinen und Bakterienbestandteilen sowie nichtinfektiösen Substanzen aus geschädigtem Gewebe an sog. »Pattern-recognition-Rezeptoren« (PRR) von Immunzellen und auch Epithelzellen. Diese PRR – zu den wichtigsten gehören die »Toll-like-Rezeptoren« – sind Bestandteil der angeborenen Immunität (»Pathogen/SIRS-Erkennung« in ► Abb. 6.7, »TLR-Moleküle« in ► Abb. 6.8; »PRR« in ► Abb. 6.9). An die PRR binden sowohl Bakterienbestandteile – »pathogen-associated molecular patterns«, (PAMP) als auch sog. »Alarmine«, intrazelluläre Proteine und Mediatoren, die aus geschädigtem Gewebe und sterbenden Zellen freigesetzt werden. PAMP und diese Gewebeproteine werden als »Damage-associated-molecular-pattern(DAMP)-Moleküle« bezeichnet. Einer der wichtigsten PRR ist TLR4, der Lipopolysaccharide (Endotoxine) aus der Zellmembran gramnegativer Bakterien erkennt. Die DAMP-PRR-Interaktion – besonders intensiv in der Sepsis (Bianchi 2007) – initiiert in den Immunzellen über unterschiedliche Signaltransduktionswege (► Abb. 6.8) die Freisetzung von primären Zyto- und Chemokinen wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin-1 α (IL-1 α), IL-6, »macrophage migration inhibiting factor« (MIF), IL-17 und dem »high-mobility group box 1 protein« (HMGB1). Diese proinflammatorischen Mediatoren stimulieren dann weitere Immunzellen zur Freisetzung aggressiver Mediatoren wie reaktiver Sauerstoffverbindungen, Stickstoffmonoxid, Prostaglandinderivaten u. a. (► Abb. 6.6). Diese interagieren mit dem Komplement- (Huber-Lang et al. 2001) und Gerinnungssystem (Werdan et al. 2005, S. 487–536), dem vegetativen Nervensystem (Tracey 2007), induzieren Zellapoptosen v. a. bei Immunzellen (Hotchkiss u. Nicholson 2006), hemmen die Mitochondrienfunktion und damit den Energiestoffwechsel und führen in der Summe der Interaktionen zu dem prognosebestimmenden MODS.



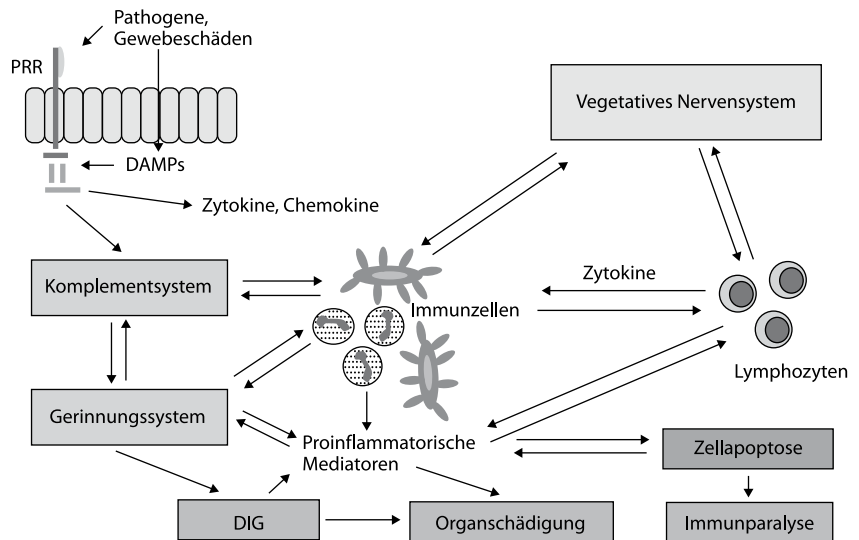
► **Abb. 6.7.** Pathophysiologie von Sepsis, SIRS und MODS bei Schockzuständen. Erläuterungen s. Text



► **Abb. 6.8.** »Pattern-recognition-Rezeptoren« und deren Liganden. Intra- und extrazellulär gelegene Rezeptoren der angeborenen Immunität (»pattern-recognition receptors«), die Strukturmotive erkennen. Die Rezeptoren mit den jeweiligen Liganden sind dargestellt. *CpG DNA* bakterielle Cytosin-phosphatidyl-Guanosin-DNA; *LPS* Lipopolysaccharid; *TLR* Toll-like-Rezeptor; *DAP* Diaminopimelat (aus der Zellwand gramnegativer Bakterien); *MDP* Muramyl-dipeptid (aus der Bakterienzellwand); *ATP* Adenosin-triphosphat; *Naip* »neuronal apoptosis inhibitor protein«; *Ipaf* »ICE protease activating factor«; *Nod* »nucleotide-binding oligomerization domain«; *Nalp3* »NACHT-LRR-PYD-containing protein«. Weitere Erläuterungen s. Text und Hauber u. Zabel 2009. (Aus Hauber u. Zabel 2009)

Ist diese protektive initiale proinflammatorische Phase überschießend und verläuft nicht mehr kontrolliert, so entsteht der für den Patienten deletäre »Zytokinsturm«, der dann nicht mehr nur die Bakterien zerstört, sondern auch entscheidend die Organe des Patienten. In letzter Zeit wird neben der proinflammatorischen Phase auch der sog. »Immunparalyse« im weiteren Verlauf der Sepsis zunehmend Beachtung bei der Entstehung des MODS geschenkt. Den T-Lymphozyten – insbesondere den CD4⁺Th₁- und -Th₂- und -Th₁₇-Zellen – wird in der Sepsis eine zentrale regulatorische Rolle zugeschrieben, wobei in der initialen proinflammatorischen CD4⁺Th₁- und in der späteren Immunparalysephase die CD4⁺Th₂-Zellen dominieren.

■ **Abb. 6.9.** Inflammatorisches Netzwerk bei septischem Schock. Inflammatorisches Netzwerk der Sepsis mit Interaktion verschiedener zellulärer und humoraler Systeme der angeborenen und erworbenen Immunität. PRR »Pattern-recognition Rezeptor«; DAMPs »Damage-associated molecular patterns«; DIG disseminierte intravasale Gerinnung. Weitere Erläuterung s. Text und Hauber u. Zabel 2009. (Aus Hauber u. Zabel 2009)



Endotoxin

➤ Von den zahlreichen Toxinen menschenpathogener Bakterien kommen in der Sepsis sowie im septischen Schock dem Endotoxin gramnegativer Keime, den Superantigenen und den Porenbildnern grampositiver Erreger die größte Bedeutung zu.

Endotoxin ist ein in der äußeren Zellmembran gramnegativer Bakterien lokalisiertes LPS. Es gelangt entweder durch Zerfall von Bakterien im Intravasalraum (auch nach Gabe von Antibiotika in unterschiedlichem Ausmaß) oder durch Translokation von Bakterien und Endotoxin aus dem primären Infektionsherd oder aus dem Darm in die Blutbahn. Es kann quantitativ im peripheren Blut nachgewiesen werden, sobald die Clearancekapazität des RES für Endotoxin erschöpft ist (»spill over«). Bei Patienten mit gramnegativem septischem Schock finden sich Endotoxinplasmaspiegel in der Größenordnung von 10–200 pg/ml.

Zum Zeitpunkt einer systemischen Endotoxinämie haben die Endotoxine verschiedene Reaktionen in Gang gesetzt, nämlich die pyrogene Reaktion, die Stimulation der humoralen Immunantwort, die Aktivierung des Gerinnungs-, Komplement- und Kallikrein-Kinin-Systems sowie verschiedene Freisetzungsreaktionen im Gewebe (biogene Amine, Proteasen und Peptide, Eikosanuide), z. T. vermittelt durch die Zytokine, TNF- α und IL-1, -6, -8.

Auch bei der Entstehung und bei der Perpetuierung der Herzinsuffizienz scheint Endotoxin eine Rolle zu spielen (Rauchhaus u. Müller-Werdan 2001).

Superantigene, porenbildende und weitere Toxine

➤ Grampositive Erreger verursachen mindestens ebenso viele Sepsiserkrankungen wie gramnegative Keime.

Da grampositive Bakterien keine LPS synthetisieren und in ihre Zellwand integrieren, scheidet Endotoxin als Induktor einer grampositiven Sepsis aus. Hierfür kommen einerseits Peptidoglykane (■ Abb. 6.6), die wie Endotoxin an CD14 binden können, und die Lipoteichonsäuren der Zellmembran sowie andererseits Toxine, die entweder als Superantigene, als Porenbildner oder als ADP-ribosylierende Toxine ihre zytotoxische Wirkung entfalten, infrage.

Peptidoglykane und Lipoteichonsäuren wirken pyrogen und aktivieren Komplement sowie B-Lymphozyten. Dabei werden die

Makrophagen aktiviert und sezernieren Zytokine, teils in größeren Mengen als nach Endotoxinstimulation.

Superantigene

Definition

Toxine mit Superantigeneigenschaften wie z. B. das Toxinschocksyndromtoxin 1 bestimmter Staphylokokken besitzen wie konventionelle Antigene die Fähigkeit, T-Lymphozyten zu aktivieren. Unter Umgehung bestimmter Kontrollmechanismen stimulieren sie jedoch nicht nur 0,01% der Zellen, wie konventionelle Antigene, sondern 2–10–25% aller T-Lymphozyten gleichzeitig.

Die Folge ist eine Überaktivierung der T-Zellen mit massiver Zytokinfreisetzung, insbesondere TNF- α , und evtl. letalem Schockverlauf. Endotoxin und Toxine grampositiver Keime können sich in ihrer Wirkung verstärken und über die Toll-like-Rezeptoren miteinander kommunizieren (Li et al. 2003): Bei gleichzeitigem Vorhandensein beider Toxinklassen reicht die Kombination bereits sehr geringer Toxinmengen zur Schockauslösung bei Tieren aus. Da es auch bei grampositiver Sepsis und bei nichtinfektiösen Schockformen infolge einer bakteriellen Translokation im Darm zur Endotoxinämie kommen kann, besitzt diese Toxininteraktion möglicherweise auch eine klinische Bedeutung.

Porenbildende Toxine (»Porenbildner«)

Definition

Porenbildende Toxine (»Porenbildner«) sind von Bakterien sezernierte Proteintoxine, die an Zellmembrankomponenten (vorwiegend Lipide) binden und auf diese Weise die Zellmembran mit der Ausbildung von 1–30 nm großen Löchern schädigen.

Prototypen dieser Toxinklassen sind das α -Toxin des *Staphylococcus aureus*, das Streptolysin-O des *Staphylococcus pyogenes* (Gruppe A) und das *E.-coli*-Hämolyisin. Ihre klinische Relevanz, v. a. bei grampositiven Infektionen, wird zurzeit wahrscheinlich noch unterschätzt.

Pseudomonas-Exotoxin A, Peptidoglykan und weitere Toxine

Das *Pseudomonas-aeruginosa*-Exotoxin A ist ein ADP-ribosylierendes Toxin, das hochselektiv den ribosomalen Elongationsfaktor 2 der Proteinsynthese ADP-ribosyliert und damit inaktiviert. Das Toxin stellt einen wesentlichen Virulenzfaktor der Pseudomonas-Sepsis dar.

Das Peptidoglykan ist Hauptbestandteil der Zellwand grampositiver Bakterien. Es wird ebenso wie Endotoxin von CD14- und Toll-like-Rezeptoren gebunden; die Bindung an Letztere bewirkt eine Zellaktivierung.

Weitere bakterielle Toxine wie Lipoteichonsäure, Lipoarabinomannan von Mykobakterien oder Nannuronan führen ebenfalls über einen CD14- und Toll-like-Rezeptor-abhängigen Weg zur Aktivierung von Leukozyten.

Immunstimulatorische DNA

Bestimmte bakterielle DNA-Sequenzen sind in der Lage, antigen-präsentierende Zellen (Monozyten) zu aktivieren. Diese DNA-Abschnitte sind reich an nichtmethylierten CpG-Motiven. Oligodesoxynukleotide mit CpG-Motiven werden von Toll-like-Rezeptoren 9 erkannt; diese DNA-Abschnitte werden in die Zellen aufgenommen und führen nach einer Acidifizierung in den Endosomen zu einer Aktivierung sowohl von mitogen aktivierten Proteinkinasen als auch des Transkriptionsfaktors NF- κ B.

6.2.6 Mediatoren

Das Verständnis um die Bedeutung von Toxinen und Mediatoren im Schockgeschehen fußte zunächst auf Erkenntnissen, die bei der Aufklärung der Pathogenese des septischen Schocks gewonnen worden waren (■ Abb. 6.6). Heutzutage kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die **Mediatorkaskade** die gemeinsame Endstrecke nicht nur des septischen Schocks darstellt (■ Abb. 6.6), sondern dass auch ein hypovolämischer, traumatischer, anaphylaktischer und sogar der kardiogene Schock Komponenten dieser Kaskade als auslösende oder unterhaltende Ursachen beinhalten.

Zytokine

- Zytokine, insbesondere TNF- α und IL-1, stehen am Anfang des Mediatornetzwerks von Schock und Sepsis.

Bakterielle Toxine, aber auch SIRS-Stimuli, können Monozyten und Makrophagen zur Bildung und zur Freisetzung insbesondere von TNF- α aktivieren (■ Abb. 6.6; Loppnow 2001). Als Resultat der direkten und der indirekten Zytokinwirkungen stehen beim septischen Schock die häufig irreversible Herz-Kreislauf-Schädigung und das MODS.

Die Bedeutung der Zytokine beschränkt sich jedoch nicht nur auf den septischen Schock: Auch beim hämorrhagischen Schock finden sich erhöhte TNF-Serum-Spiegel; beim kardiogenen Schock sind die IL-6-Spiegel vergleichbar hoch wie beim septischen Schock (Prondzinsky et al. 2010), und das akute Lungenversagen bei hypovolämischem und traumatischem Schock lässt sich durch den Einsatz von Anti-TNF- α -Antikörpern bessern. Erhöhte Zytokinserum- und Zytokinplasmaspiegel finden sich darüber hinaus auch bei zahlreichen infektiösen und nicht-infektiösen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Rauchhaus u. Müller-Werdan 2001).

- Die Tatsache, dass niedrige Zytokinkonzentrationen (z. B. TNF- α) bei Sepsis durchaus zur Abwehrreaktion in protektiver Weise beitragen können, belastet das kausale Therapiekonzept der Unterbrechung dieser Zytokin-/Mediatorkaskade.

Zytokine und Gerinnung. Bei schwerer Sepsis und bei septischem Schock kommt es regelhaft auf Endothelzellebene zu Störungen der Gerinnung und der Fibrinolyse im Sinne einer DIC (Verbrauchskoagulopathie), allerdings individuell in jeweils sehr unterschiedlichem Ausmaß (Werdan et al. 2005, S. 487-536).

Zytokingenpolymorphismen. Die Prognose eines Schockpatienten hängt wahrscheinlich nicht nur von seinem Phänotyp, sondern auch von seinem Genotyp ab, wie bisher v. a. für Patienten mit Sepsis und septischem Schock gezeigt worden ist (Henckaerts et al. 2009).

Reaktive Sauerstoffverbindungen

- Reaktive O₂-Verbindungen stellen im Schockgeschehen eine wichtige Gruppe terminaler Mediatoren dar (de Vega et al. 2002; Motoyama et al. 2003).

Dabei handelt es sich um Moleküle mit einem ungepaarten Elektron in der äußeren Hülle. Ursprungsort von freien Radikalen sind zum einen aktivierte Mediatorzellen wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Endothelzellen sowie andererseits (in der Reperfusionphase der Schockbehandlung) das Hypoxanthin als Abbauprodukt des ATP. Das Superoxidradikal (O₂⁻), das Hydroxylradikal (OH⁻), das Wasserstoffperoxidmolekül (H₂O₂), die hypochlorige Säure (HOCl) neutrophiler Granulozyten und das Peroxinitritradikal (ONOO⁻) sind dabei die wichtigsten Verbindungen.

Peroxinitrit – gebildet aus dem NO- und dem Superoxidradikal – ist ein potentes und hochreaktives Oxidans mit ausgeprägter zytotoxischer Wirkung, das besonders zur Endothelschädigung führen kann, die Thrombozytenaggregation steigert und die Ansprechbarkeit der Koronargefäße auf Vasodilatoren vermindert (Lamy et al. 2001).

Treten die so entstandenen Sauerstoffradikale bzw. reaktiven Verbindungen in Kontakt mit einer Zielzelle, so können sie auf verschiedene zelluläre Strukturen wirken: Zellmembran, Zytosol, Zellkern und Mitochondrien. Schließlich wird durch diesen oxidativen Stress eine Reihe von Genen aktiviert (»stress-response genes«), die zur Bildung von Antioxidanzien, O₂-radikalabbauenden Enzymen, Zytokinen und Transkriptionsfaktoren führen. Sie dienen einerseits der Reparatur von Zellschäden durch die Sauerstoffradikale und bewirken, falls dies nicht möglich ist, den gerichteten Zelltod (Apoptose).

Stickstoffmonoxid

Das zunächst als »endothelial-derived relaxing factor« klassifizierte NO wird enzymatisch aus Arginin gebildet. Drei Isoenzymformen der NO-Synthase sind dazu in der Lage: 2 konstitutive Formen (cNOS), die zur Aktivierung die Bindung von Calmodulin an das Enzym nach einer Anhebung des Zell-Ca²⁺ benötigen, und eine induzierbare, Ca²⁺-unabhängige Form, die permanent Calmodulin gebunden hat (iNOS; Melikian et al. 2009).

Die cNOS-Isoformen sind ständig vorhanden. Sie können sofort aktiviert werden und produzieren geringe Mengen an NO, das dann zahlreiche physiologische Funktionen erfüllt. Die cNOS-Isoenzyme können weiterhin in die neuronale Form

(nNOS oder NOS I, lokalisiert im Zytosol von zentralen und peripheren Neuronen) und in die endotheliale Form (eNOS oder NOS III, überwiegend membrangebunden) eingeteilt werden. Die eNOS-Isoform besitzt sowohl parakrine als auch autokrine Aktivität; sie wird überwiegend durch den Scherstress der Gefäße aktiviert, das gebildete NO diffundiert in die glatten Gefäßmuskulzellen und führt zur Erschlaffung. Die eNOS ist nötig, um die Gefäße in einem partiell relaxierten Zustand zu halten, der durch Noradrenalin und Endothelin antagonisiert wird. Sie reguliert damit Gefäßtonus, Organperfusion und Blutdruck. Weiterhin hemmt das von der eNOS produzierte NO die Adhäsion von Thrombozyten und Neutrophilen an Endothelzellen und möglicherweise auch die Proliferation von Gefäßmuskulzellen.

Ein dritter, für das Schockgeschehen möglicherweise sehr bedeutungsvoller Bildungsweg ist die nichtenzymatische Reduktion von Nitrit zu NO in minderdurchblutetem Gewebe. Im ischämischen, acidotischen Myokard findet sich Nitrit in mikromolaren Konzentrationen. Mithilfe der Elektronenspinresonanzspektren ließ sich nachweisen, dass in diesem hochreduktiven Stoffwechsellmilieu Nitrit in großen Mengen nichtenzymatisch zu NO reduziert wird (Zweier et al. 1995).

Das entstandene NO kann entweder am Ort der Bildung reagieren (autokrine Wirkung) oder in benachbarte Zellen diffundieren (parakrine Wirkung).

- ➊ Ein Großteil der NO-Wirkungen (Vasodilatation, Kardiodepression) beruht auf der Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase durch NO mit Bildung des cGMP (Gegenspieler des cAMP).

Bildung und Wirkung von NO können auf verschiedenen Stufen blockiert werden: Die Induktion der iNOS kann durch Glukokortikoide unterdrückt werden; die NO-Synthasen lassen sich durch Argininanaloga wie L-NMMA hemmen, und die Aktivität der Guanylatzyklase kann durch Methylenblau blockiert werden.

In der Schockauslösung ist NO ein entscheidender Mediator. Die Hemmung der zellulären O₂-Verwertungstörung in den Organen durch NO-Inhibition einer Reihe mitochondrialer Enzyme (Aconitase, NADH-Ubichinon-Reduktase, Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase; Brealey et al. 2002) könnte dabei eine Ursache für die erhöht gefundenen O₂-Partialdrücke im Skelettmuskel von Sepsispatienten sein.

Weitere Hormone und Mediatoren

Natriuretische Peptide wie ANP und BNP sind Indikatoren einer mit einer ungünstigen Prognose gekoppelten Herzfunktionseinschränkung. Darüber hinaus können Zytokine der IL-6-Familie die Sekretion von ANP und BNP induzieren.

In die Schockpathogenese sind noch zahlreiche weitere Hormone und Mediatoren – Endothelin, Vasopressin (► Abschn. 6.4.7), Adrenomedullin, Adhäsionsmoleküle, Hitzeschockproteine, Arachidonsäurederivate u. a. – involviert (Müller-Werdan u. Werdan 2005).

6.2.7 Zellstoffwechsel und Apoptose im septischen Schock

Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sind im septischen Schock in charakteristischer Weise verändert (Werdan et al. 2005, 2009b; Müller-Werdan et al. 2006): Für die gesteigerte Proteolyse wird IL-1, zusammen mit der Wirkung erhöhter Glukagon- und Kortisolspiegel, verantwortlich gemacht. Dieser gesteigerte Pro-

teinkatabolismus betrifft zwar vorwiegend den Skelettmuskel (und damit auch die Atemmuskulatur), er dürfte jedoch auch für den Herzmuskel nicht ohne Folgen sein. Die anfallenden Aminosäuren werden einerseits zur Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber und andererseits für die Glukoneogenese genutzt. Die erhöhten Glukosespiegel könnten in ausreichender Menge das Substrat für glukoseabhängige Zellen zur Verfügung stellen.

Allerdings wird die Glukoseaufnahme des wesentlichen glukoseverbrauchenden Körperkompartiments, des Skelettmuskels, in der Sepsis zunehmend gehemmt. Ein entscheidender Grund dafür ist die verminderte Aktivität des Pyruvatdehydrogenase (PDH)-Komplexes des Skelettmuskels bereits in der frühen Sepsisphase, während die Aktivität der Leber-PDH erst bei höheren Sepsisschweregraden gehemmt wird.

Die Hemmung der Pyruvatoxidation im Skelettmuskel führt zur Freisetzung von Pyruvat und Laktat, das in der Leber zur Glukoneogenese verwendet wird. Die gesteigerte Lipolyse ist im septischen Schock überwiegend die Folge der erhöhten Katecholamin-, Kortisol- und Glukagonspiegel. Der Tumornekrosefaktor hemmt die endotheliale Lipoproteinlipase und trägt dadurch zur Erhöhung der Triglyzeridspiegel bei.

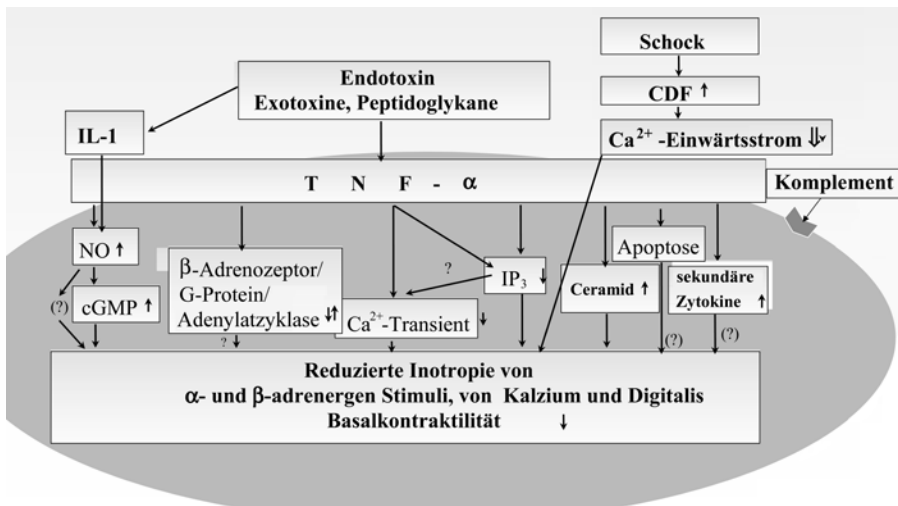
- ➋ Ein Beispiel für die dramatischen Stoffwechseleränderungen im septischen Schock liefert die Substratutilisation des Herzens: Während das gesunde Herz überwiegend Fettsäuren zur Energieproduktion verbrennt, schrumpft deren Anteil im septischen Schock auf 12% (Cunnion et al. 1986; Dhainaut et al. 1987).

6.2.8 Zelluläre Mechanismen der akuten septischen Kardiomyopathie

Zahlreiche der im Schock und in der Sepsis gebildeten Mediatoren können eine Myokarddepression hervorrufen und damit zum Bild der akuten septischen Kardiomyopathie beitragen. Welche von den zahlreichen beschriebenen Wirkungen auf die Herzmuskulzelle jedoch tatsächlich klinische Relevanz besitzen, ist bisher nur mit Einschränkung zu beantworten (Werdan et al. 2009b; Müller-Werdan et al. 2006; Hunter u. Doddi 2010; Merx u. Weber 2007; Sharma 2007).

Die zurzeit am meisten favorisierte »negativ-inotrope Kaskade« ist die Endotoxin-TNF- α /IL-1-NO-cGMP-Kaskade (■ Abb. 6.10). Zirkulierendes Endotoxin stimuliert Mediatorzellen zur systemischen und myokardialen Freisetzung von TNF- α und IL-1. Tumornekrosefaktor α und (wohl von geringerer Bedeutung) IL-1 induzieren dann die Bildung der iNOS im Herzen. Das von ihr gebildete NO stimuliert die lösliche Guanylatzyklase des Kardiomyozyten, und der daraus resultierende cGMP-Anstieg führt schließlich über eine Hemmung des Ca²⁺-Einstroms in die Zelle oder über eine Desensibilisierung der Myofilamente gegenüber Ca²⁺ zur Kardiodepression.

Alle Einzelschritte sind weitgehend belegt. Die Gabe von Endotoxin führt bei Probanden zur hyperdynamischen Herz-Kreislauf-Situation mit Blutdrucksenkung, Vasodilatation und Steigerung des Herzindex bei gleichzeitiger Abnahme des Schlagarbeitsindex als klinischem Inotropieparameter. Auch der Anstieg des zirkulierenden TNF- α nach Endotoxinapplikation ist bei Probanden gezeigt worden, und erhöhte TNF- α -Plasma-Spiegel finden sich auch im septischen Schock. Bei therapeutisch mit TNF behandelten Tumorpatienten kann es zur ausgeprägten Myokard-



■ **Abb. 6.10.** Kardiodepression in der Sepsis – Resultat der Beeinträchtigung mehrerer inotroper Signaltransduktionswege. *IL-1* Interleukin 1; *TNF-α* Tumornekrosefaktor α; *CDF* kardiodepressiver Faktor; *NO* Stickstoff-

monoxid; *cGMP* zyklisches Guanosinmonophosphat; *IP₃* Inositoltriphosphat. (Weitere Erläuterungen s. Text und Werdan et al. 2009b; Müller-Werdan et al. 2006)

depression kommen. Im Tierexperiment führt die Gabe von *TNF-α* zu einer bis mehrere Tage anhaltenden Myokarddepression.

Neben der *NO-cGMP*-Kaskade sind auch noch weitere Mechanismen für die negativ-inotrope Wirkung von *TNF-α* verantwortlich (■ **Abb. 6.10**). Die belegte Hemmung des Phosphoinositidstoffwechsels durch dieses Zytokin erklärt die Hemmung der positiv-inotropen Wirkung von α -Adrenozeptoragonisten, und die ebenfalls dokumentierte Abschwächung des Ca^{2+} -Transients durch *TNF* schwächt alle inotropen Effekte ab. Ebenfalls belegt ist die Hemmung des Ca^{2+} -Einwärtsstroms durch einen kardiodepressiven Peptidfaktor, der sich in Hämofiltraten von Patienten mit kardiogenem und septischem Schock findet.

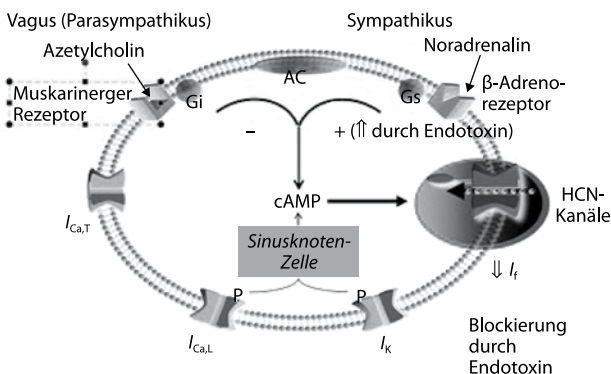
Endotoxin wirkt aber nicht nur kardiodepressiv, sondern es hemmt auch den Schrittmacherstrom I_f und sensibilisiert I_f gleichzeitig für den positiv inotropen Sympathikuseffekt (■ **Abb. 6.11**; Zorn-Pauly et al. 2007). Die Folge davon ist eine Störung der

kardialen Frequenzregulation mit einer prognostisch ungünstigen inadäquat hohen Herzfrequenz und einer hochgradig eingeschränkten Herzfrequenzregulation (► **Abschn. 6.2.11**; Werdan et al. 2009b), wie sie bei Schock, Sepsis und MODS gesehen wird.

6.2.9 Reperfusionsschaden

Organschäden im Schock werden nicht allein durch den Mangel an Sauerstoff während der Ischämiephase, sondern auch durch entstehende Schäden während der Reperfusion und Reoxygenierung hervorgerufen (Yellon u. Hausenloy 2007; Prasad et al. 2009). Beim Myokardinfarkt geht man davon aus, dass bis zu 50% der Infarktgröße Folge von Reperfusionsschäden sind.

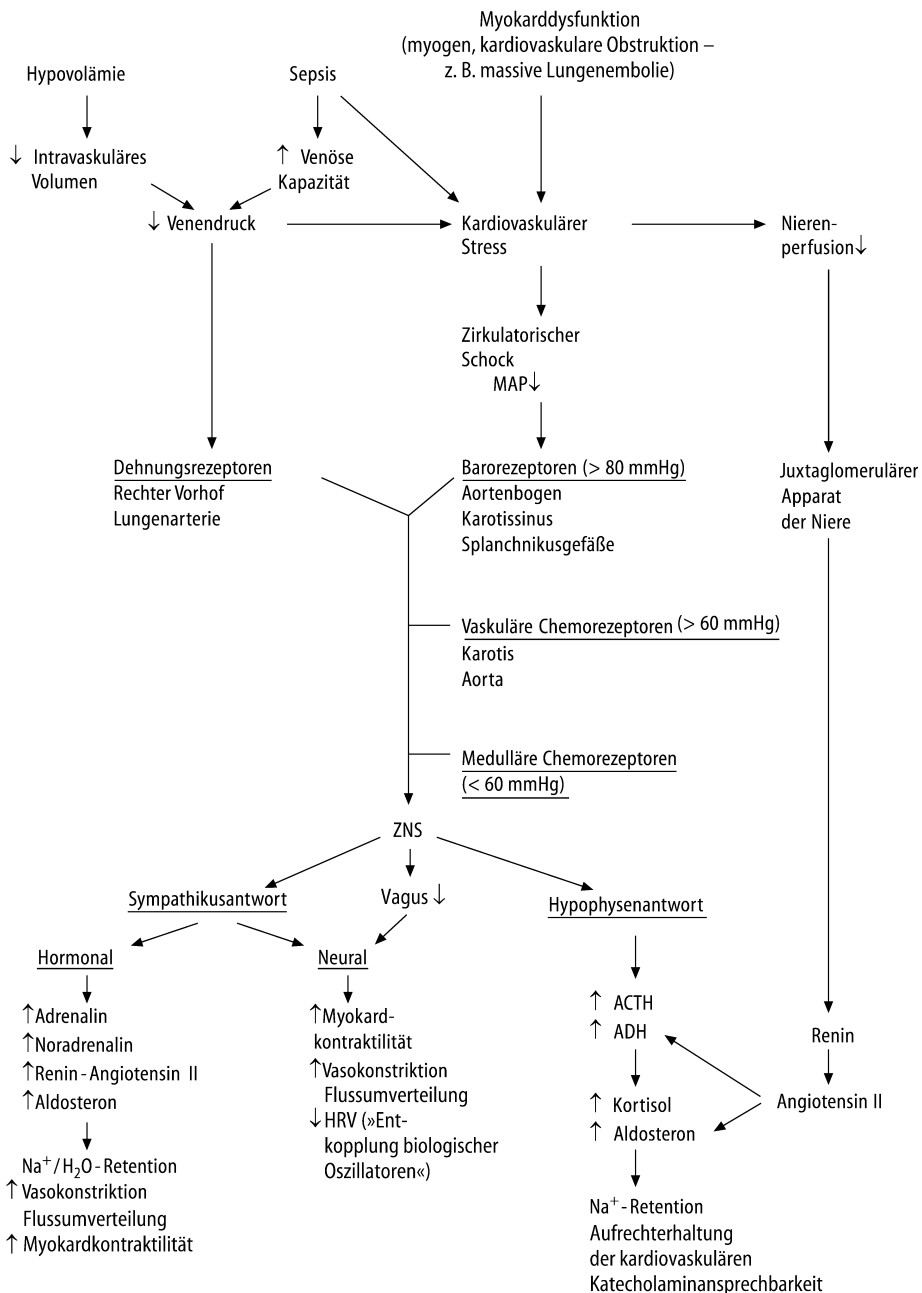
Bei der enzymatischen Reaktion der in der Ischämiephase akkumulierten ATP-Abbauprodukte Hypoxanthin und Xanthin mit Sauerstoff kommt es zur Bildung freier Sauerstoffradikale (»reaktive Sauerstoffsubstanzen«, ROS), die gemeinsam mit einer Vielzahl weiterer in Gang gesetzter deletärer Zellprozesse (exzessive Stickstoffmonoxid- und Peroxynitritproduktion, Endothelschäden, Apoptoseinduktion, ATP-Verbrauch infolge der erforderlichen DNA-Reparatur) zur komplexen Schädigung des betroffenen Organs und Gewebes führt. Die endogenen Redox-Schutzmechanismen (Glutathion und weitere Scavenger-Substanzen, Glutathionperoxidase, Katalase, Superoxiddismutase) sind überfordert; enttäuschend sind bisher die klinischen Ergebnisse der Antioxidanzientherapie (Yellon u. Hausenloy 2007; Prasad et al. 2009).



■ **Abb. 6.11.** Endotoxin hemmt den Schrittmacherstrom I_f (HCN-Kanäle) und sensibilisiert simultan I_f für den positiv chronotropen Sympathikuseffekt. Diese Endotoxinwirkung ist *If*-spezifisch, da der L-Typ-Kalziumstrom ($I_{Ca,L}$) durch Endotoxin nicht beeinflusst wird (Zorn-Pauly et al. 2007). ↑ Stimulation; ↓ Hemmung; AC Adenylatzyklase; cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat; *Gi* inhibitorisches G Protein; *Gs* stimulatorisches G Protein; *HCN* »hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated ion channel«; I_f »funny« Strom (via *HCN*-Kanäle); $I_{Ca,T}$ T-Typ-Kalzium-Kanäle; $I_{Ca,L}$ L-Typ-Kalzium-Kanäle

6.2.10 Neurohumorale und para-/autokrine Adaptation

Zur Kompensation der schockbedingten Kreislaufveränderungen stehen dem Organismus verschiedene Sensoren des kardiovaskulären Systems zur Verfügung, die ihre Information zentralnervös gesteuert an die Regelsysteme des Sympathikus und des Endokriniums weiterleiten (■ **Abb. 6.12**; Kumar u. Parrillo 2001; Schmidt et al. 2005). Die einzelnen Sensoren und



■ **Abb. 6.12.** Neurohumorale Schockadaptation. In der frühen kardiovaskulären Stressphase kann die neurohumorale Adaptation auf die gesteigerte Aktivität des juxtaglomerulären Apparates sowie die Niederdruckmechanorezeptoren des rechten Vorhofs und der Lungenarterien limitiert sein. Bei Schockprogression kommt es zu einer sequenziellen Stimulation der Hochdruckbarorezeptoren sowie der vaskulären und der medullären Chemorezeptoren. Folge davon ist eine verstärkte neurohumorale Aktivität mit Steigerung der Hypophysensekretion von ACTH

sowie ADH und einer intensiven Sympathikusstimulation durch das medulläre Kreislaufzentrum mit dem Ziel einer Volumenretention, einer Anhebung des Venentonus, einer Steigerung der Herzfunktion und einer Blutflussumverteilung zugunsten der Vitalorgane. MAP mittlerer arterieller Blutdruck; ZNS Zentralnervensystem; ACTH adrenokortikotropes Hormon; ADH antidiuretisches Hormon; HRV Herzfrequenzvariabilität; weitere Erläuterungen s. Text. (Mod. nach Kumar u. Parrillo 2001)

Regelsysteme werden dabei in unterschiedlichen Schockphasen aktiv.

In der **Prächockphase** (Tachykardie, Oligurie; noch keine Hypotonie, getrübbtes Sensorium, Acidose) werden v. a. die Dehnungsrezeptoren des Niederdrucksystems (rechter Vorhof, Pulmonalarterien) aktiviert, sodass bei einer Abnahme des Intra-salvolmens oder einer Zunahme der venösen Kapazität eine Sympathikusaktivierung des medullären Vasomotorenzentrums

resultiert. Auch die Barorezeptoren des Aortenbogens, des Karotissinus und der Splanchnikusgefäße zeigen bereits einen geringen Blutdruckabfall an und aktivieren damit ebenso Sympathikusfasern des medullären Vasomotorenzentrums.

Sinkt der mittlere Blutdruck auf Werte unter 80–90 mmHg, so kommt die Aktivität der Barorezeptoren des Aortenbogens zum Erliegen, ebenso die des Karotissinus bei Druckwerten unter 60 mmHg. Ab diesem Bereich tragen die vaskulären Chemore-

zeptoren, die unter physiologischen Bedingungen eher im Hintergrund stehen, entscheidend zur zentralen Sympathikusaktivierung bei: Abnahme des pO_2 , Zunahme des pCO_2 und Abfall des pH-Werts sind ihre Aktivatoren.

➤ Der stärkste Stimulus für die Sympathikusaktivierung des medullären Vasomotorenzentrums sind jedoch bei mittleren Blutdruckwerten unter 60 mmHg die medullären Chemorezeptoren: Sie werden bei einer Zunahme des pCO_2 in Kombination mit einer zerebralen Ischämie aktiv und stimulieren das Herz-Kreislauf-System maximal im Sinne der Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutdrucks.

Auch das ADH (Vasopressin) spielt hierbei eine entscheidende Rolle. Während die ADH-Freisetzung aus der Hypophyse unter physiologischen Bedingungen der Regulation hypothalamischer Kerne auf Änderungen der Serumsmolarität folgt, dominiert bei extensiver Hypovolämie die Stimulation von Dehnungsrezeptoren die ADH-Freisetzung und führt damit zur Wasserretention. Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere reagiert auf seine Minderperfusion bei Hypovolämie und Schock mit einer Freisetzung von Renin.

Die Kompensationsmechanismen im Schock dienen dazu, den O_2 -Transport zu lebenswichtigen Organen sicherzustellen. Sie laufen bei verschiedenen Schockstadien und Schockformen in qualitativ ähnlicher Weise, quantitativ aber unterschiedlichem Ausmaß ab und lassen sich jeweils einer der 4 Kategorien zuordnen:

- Aufrechterhaltung des venösen Zirkulationsdrucks,
- Optimierung der Herzfunktion,
- Blutumverteilung zur Aufrechterhaltung der adäquaten Durchblutung der Vitalorgane,
- Erleichterung der O_2 -Abgabe im Gewebe.

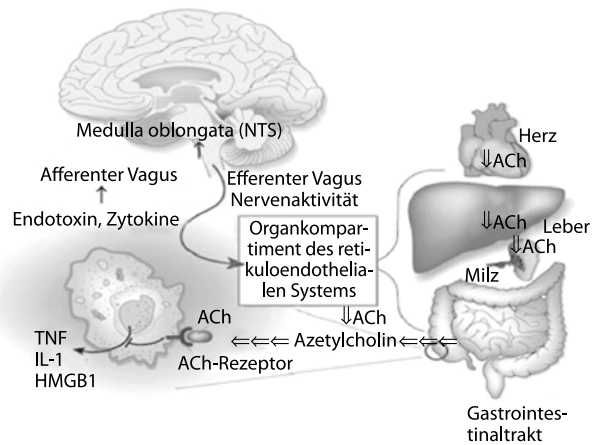
6.2.11 Autonome Dysfunktion und cholinerg antiinflammatorischer Reflex

Bei Patienten mit Schock sowie septischem und nichtseptischem MODS findet sich eine schwere autonome Dysfunktion, die sich z. B. als hochgradige Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität messen lässt, mit Abnahme sowohl der Sympathikus- als auch der Vagusaktivität (Schmidt et al. 2005; Werdan et al. 2009b).

Die autonome Dysfunktion stört die koordinierte Kopplung der Organfunktionen und damit die bedarfsorientierte Organfunktion (»uncoupling of biological oscillators«, Godin u. Buchman 1996) und korreliert mit der Letalität. Insbesondere die Abschwächung der Vaguswirkung wirkt sich deletär aus, da damit der cholinerge antiinflammatorische Reflex (■ Abb. 6.13) nicht mehr in adäquater Weise dämpfend auf Inflamationsprozesse einwirken kann und damit die Schock- und MODS-Entwicklung weiter verschlimmert wird. Medikamente wie Statine, die eine reduzierte Vagusaktivität anheben können, zeigen im Schock und MODS in Registerstudien eine günstige Wirkung auf das Überleben (Werdan et al. 2009b).

6.3 Diagnostik und Monitoring des Schocks

Schock bedeutet für den Patienten immer eine lebensbedrohliche Notfallsituation. Er erfordert ein sofortiges Handeln, beginnend in der Prähospitalphase (Christ u. Lackner 2004), fortgesetzt in



■ **Abb. 6.13.** Cholinerg antiinflammatorischer Reflex. Endotoxine und proinflammatorische Zytokine bewirken eine Stimulation des afferenten Vagus und induzieren damit Akute-Phase-Reaktionen, Fieber und die Bildung von Interleukin-1 β im Gehirn. Über Synapsen im Nucleus tractus solitarius der oberen Medulla oblongata können diese afferenten Vagus-signale auf efferente Vagusfasern übertragen werden, welche die Organ-kompartimente des retikuloendothelialen Systems innervieren. Die Stimu-lation dieser efferenten Vagusfasern hat die Freisetzung von Acetylcholin (ACh) zur Folge, das sich an die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren von Makrophagen und anderen Immunzellen binden kann. Diese Rezeptor-bindung hat eine Hemmung der Produktion und Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren aus den Makrophagen und damit eine inflammationsdämpfende Wirkung zur Folge. Bei Abschwächung der Vagus-aktivität wie bei Schock und MODS kann der cholinerge antiinflammatorische Reflex nur eine sehr eingeschränkte entzündungshemmende Wirkung entfalten

der Notaufnahme (Laggner 2004) und schließlich auf der Intensivstation.

Bei der Erstversorgung müssen Basisdiagnostik und -therapie zum frühestmöglichen Zeitpunkt begonnen werden. Diese Basisversorgung dient primär der Kreislaufstabilisierung und gilt für alle Schockformen. Sie mündet nach Feststellung der Schockform in eine schockformspezifische Behandlung.

➤ Je kürzer die Schockdauer ist, je schneller die Stabilisierung des Kreislaufs erreicht wird und je früher die schockformspezifische Behandlung begonnen werden kann, umso günstiger ist die Prognose.

Patienten, bei denen ein Kreislaufschock vermutet wird, sollten auf der Intensivstation weiter betreut und behandelt werden. Die in der ► Übersicht 6.3 aufgeführten technischen Untersuchungen schließen sich an.

Patienten mit unklarer Schockätiologie oder mit einer sich nach Volumensubstitution nicht rasch stabilisierenden Kreislauf-labilität sollten baldmöglichst einem invasiven hämodynamischen Monitoring unterzogen werden (► Abschn. 6.3.4).

6.3.1 Klinische Diagnostik

Die Symptome einer akuten Kreislaufinsuffizienz können alle Grade von vorübergehendem Schwindel bis zum Vollbild eines Kreislaufschocks mit Bewusstlosigkeit und Krämpfen durchlaufen und werden zusätzlich durch die Eigenart der Schockursache (Verbrennung, Blutung, Herzinfarkt, Sepsis etc.) geprägt. Der

Übersicht 6.3. Schockerstversorgung – Richtwerte für MAP, PAOP und HI. (Nach Kumar u. Parrillo 2001)

- Schockdiagnose und Schockschweregradeinschätzung
 - Klinische Diagnose
Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose, Oligurie, Enzephalopathie (Verwirrtheit), Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mmHg), Zentralisierung (kalte Peripherie) vs. Hyperzirkulation (warme Peripherie), Anamnese!
 - Technische Untersuchungen
Blutbild, Thrombozyten, Quick-Wert, PTT, Kreatinin, Na, K, Ca, CK-MB, Troponin, D-Dimere, arterielle Blutgase, Laktat, EKG, Thoraxröntgenaufnahme, evtl. bildgebende Verfahren, evtl. Herzkatheter
- Basistherapie
 - Herz-Kreislauf-Stabilisierung
 - MAP > 60–65 mmHg; höhere Werte bei KHK
 - PAOP = 10–15 mmHg (bei kardiogenem Schock müssen ggf. höhere Werte akzeptiert werden; ein PAOP < 10 mmHg zeigt beim septischen Schock eine Hypovolämie an, ein oberer Zielwert ist nicht ausreichend validiert)
 - HI > 2,1 l/min/m² (kardiogener, obstruktiver Schock)
 - HI > 4,0–4,5 l/min/m² (septischer Schock, erstversorgter traumatischer/hämorrhagischer Schock)
- Optimierung der O₂-Versorgung
 - ggf. Intubation, Atemunterstützung und maschinelle Beatmung nach Standardkriterien
 - Hämoglobin 5–6,2 mmol/l
 - Arterielle O₂-Sättigung > 92%
 - Gemischtvenöse O₂-Sättigung > 60%
 - Versuch der Serumlaktatnormalisierung (Werte < 2,2 mmol/l anstreben)
- Behandlung einer Multiorgan dysfunktion
 - Beseitigung der Enzephalopathie
 - Aufrechterhaltung einer Urinausscheidung > 0,5–0,7 ml/kgKG/h
- Schockformenspezifische Versorgung (► Abschn. 6.4)
- Diagnosesicherung der vorliegenden Schockform, möglichst weitgehende ätiologische Abklärung
- Beginn und Durchführung der schockformenspezifischen, möglichst kausalen Therapie

Blutdruck kann dabei initial noch normal oder durch die maximale Sympathikusaktivierung sogar leicht angehoben sein. Zahlreiche, schockunabhängige Notfallkrankheitsbilder mit möglicher kausaler Therapie können klinisch die Schockdiagnose erschweren.

Im Schock machen die Patienten in der Regel einen schwerkranken Eindruck. Sie sind apathisch oder verwirrt, somnolent oder gar bewusstlos. Im hypodynamen Schock ist die Haut blass, die Akren fühlen sich kühl an und sind von kaltem Schweiß bedeckt. Die arteriellen Pulse sind weich, die Extremitätenvenen (Jugularvenen) sind im hypovolämischen Schock fast blutleer; beim akuten Rechtsherzversagen erscheinen die Halsvenen prall gefüllt. Muskeltonus und Reflexerregbarkeit sind herabgesetzt. Meist klagen die Kranken über starken Durst. Beschleunigte Atmung, Abfall des Blutdrucks, Tachykardie und periphere Zyanose sind häufige Begleitsymptome. Schmerzen, Bluterbrechen,

Meteorismus, erhöhte Bauchdeckenspannung, Fieber, Herzrhythmusstörungen und Orthopnoe weisen auf spezielle Ursachen oder auf Komplikationen, eine warme, trockene Haut auf ein septisches Geschehen, ein Laryngospasmus auf eine Anaphylaxie hin.

Eigen- und Fremdanamnese, falls verfügbar, können durch Hinweise auf die Schockentstehung und Schockursache die klinische Untersuchung komplettieren.

Auch der zeitliche Verlauf erlaubt oft wertvolle Rückschlüsse auf die Ursache. Geläufig sind:

- Dramatischer Beginn bei:
 - plötzlichem Herzstillstand (Adams-Stokes-Anfall),
 - massiver Lungenembolie,
 - Anaphylaxie.
- Subakuter Beginn bei:
 - Myokardinfarkt,
 - larviert verlaufenden inneren Blutungen,
 - starker Schmerzeinwirkung,
 - Verlauf einer Peritonitis.
- Schleichender Beginn des Volumenmangelsyndroms bei:
 - allgemeiner Dehydratation, z. B. im Gefolge anhaltenden Erbrechens,
 - diabetischem Koma,
 - polyurischen Nierenerkrankungen.

Die Entwicklung eines septischen Schocks kann foudroyant oder protrahiert einsetzen.

Mit zunehmendem Blutdruckabfall vermindert sich auch die Blutdruckamplitude, von den verschiedenen Formen des Verteilungsschocks abgesehen. Auch der reguläre Blutdruck des Patienten muss bedacht werden: Bei einem Hypertoniker kann ein aktuell normaler Blutdruck bereits eine erhebliche Minderperfusion anzeigen. Ein dritter und vierter Herzton, ein Vitiumgeräusch, prall gefüllte Jugularvenen und ein hepatojugulärer Reflux können den kardiogenen Schock anzeigen.

Beim obstruktiven Schock variieren die Symptome. Die Lungenembolie manifestiert sich durch relativ akut auftretende Dyspnoe und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Die Perikardtamponade kann sich durch das Kussmaul-Zeichen, einen Puls paradoxus und sehr leise Herzöne äußern. Der septische Schock ohne Neutropenie manifestiert sich in der Regel mit einem Fokus, mit Fieber, Schüttelfrost und warmen Extremitäten. Blutungen und thrombembolische Komplikationen können bei diesen Patienten auf eine Verbrauchskoagulopathie hinweisen. Kranke mit septischem Fieber und Neutropenie weisen häufig keinen Fokus auf; der septische Schock kann sowohl mit hohem Fieber als auch mit Hypothermie einhergehen.

- 🔍 Das klinische Bild des Schockpatienten ändert sich mit der Behandlung (Laggner 2004): Der unbehandelte Patient mit septischem Schock in der Notaufnahme ist ein Patient mit zentralisiertem, »kühlem« Schock (Wilhelm u. Werdan 2009), der behandelte Patient mit septischem Schock auf der Intensivstation zeigt das »klassische« Bild des »warmen«, hyperzirkulatorischen Schocks.

Das Vorgehen bei klinischem Schockverdacht im Rahmen der Erstversorgung zeigt die ► Übersicht 6.3. Empfehlungen zur klinisch-hämodynamischen Basisdiagnostik bei infarktbedingtem kardiogenem Schock sind der ■ Tab. 6.5 zu entnehmen.

Tab. 6.5. Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Diagnostik, Basismonitoring und erweitertes Monitoring. (Nach Werdan et al. 2010a)

↑↑↑	Rasches Handeln! Diagnostische und therapeutische Maßnahmen unverzüglich und simultan durchführen!
↑↑↑	Diagnose »Infarktbedingter kardiogener Schock« stellen – Klinische Symptomatik Agitiertheit; blasse, kühle, schweißige Haut; Zyanose; Oligurie (Urinvolumen <20 ml/h) – Nichtinvasive hämodynamische Messungen Systolischer Blutdruck <90 mmHg für mindestens 30 min oder Blutdruckabfall um mindestens 30 mmHg vom Ausgangswert für mindestens 30 min oder bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck >90 mmHg, die zur Stabilisierung des Blutdrucks Katecholamine und/oder eine intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) benötigen, liegt bei entsprechenden klinischen Zeichen ebenfalls ein kardiogener Schock vor – Invasive Hämodynamikparameter (HZV/Hi, PAOP) sind zur Schockdiagnostik nicht erforderlich! In der SHOCK-Studie (Hochman et al. 1999) wurden als hämodynamische Schockkriterien ein HI von <2,2 l/min/m ² und ein PAOP von >15 mmHg verwendet
↑↑↑	Basis-Monitoring Baldmöglichst: Mindestens einmal täglich: körperliche Untersuchung inkl. Auskultation, EKG-Monitoring von Herzfrequenz und Herzrhythmus, invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Blasenverweilkatheter zur Diuresemessung
↑↑↑	12-Ableitungs-EKG (12-A-EKG) <10 min geschrieben und von qualifiziertem Arzt beurteilt, erneute Registrierung bei jeder neuen Schmerzepisode und nach 6–12 h, Wiederholung 30–60 min nach PCI/ACB bzw. ≤90–120 min nach Beginn einer systemischen Thrombolyse, erneut bei Änderungen des klinischen Zustandsbildes sowie bis zum Abklingen der Schocksymptomatik mindestens einmal täglich, bei Verdacht auf inferioren Infarkt: 12-A-EKG um V _{4r} (rechtsventrikuläre Infarkteteiligung) bzw. V ₇ -V ₉ (posteriorer Infarkt) erweitern
↑↑↑	Echokardiographie Unverzichtbar: TTE und – in Abhängigkeit von der Fragestellung TEE – baldmöglichst nach Aufnahme, ohne Herzkatheteruntersuchung zu verzögern
↑↑↑	Thoraxröntgen Initiale Durchführung zur Beurteilung von: Herzgröße, Herzform, zentrale Gefäße (z. B. Aneurysma), Lungenperfusion, Lungenödem, Pleuraergüsse, Infiltrate, Kontrolle zentraler Venenzugänge, Pneumothorax
↑↑↑	Körperkerntemperatur Zumindest einmal täglich
↑↑↑	Allgemeine Laborparameter Grundsätzlich einmal täglich, angepasst an Krankheitsverlauf und Beschwerdebild: Blutbild, Serum-Elektrolyte, Transaminasen, Bilirubin, Blutzucker, Harnstoff, Serum-Kreatinin, Plasma-Laktat
↑↑↑	Biochemische Marker des Myokardschadens Bestimmung entsprechend der Leitlinie »Akutes Koronarsyndrom«: kardiale Troponine T oder I (cTnT, cTnI), CK-MB, Warten auf Ergebnis soll Diagnose- und Therapieprozess bei EKG-dokumentiertem STEMI nicht verzögern!
↑↑↑	Gerinnungsstatus Standardmäßige Bestimmung von: Thrombozyten, aPTT, Prothrombinzeit, Fibrinogen
↑↑↑	Arterielle Blutgasanalysen Standardmäßige Durchführung: Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches und des Säure-Basen-Haushalts
↑↑↑	Herzeitvolumen(HZV)-Messung Bei jedem Patienten Messung baldmöglichst und zur Therapiesteuerung im weiteren Verlauf!
↑↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«). aPTT aktivierete partielle Thromboplastinzeit; TEE transösophageale Echokardiographie; TTE transthorakale Echokardiographie.	

6.3.2 Labordiagnostik

In der frühen Schockphase besteht häufig eine mäßige Leukozytose; in der späten Schockphase und auch bei Sepsis kann eine Leukopenie auftreten. Die Beeinflussung des roten Blutbildes hängt von der Schockursache ab. Eine scheinbare Polyglobulie mit Hämatokritanstieg kann bei nichthämorrhagischem hypovolämischem Schock und beim septischen Schock mit Extravasation gefunden werden. In der Stressphase des Kreislaufschocks findet sich initial eine Thrombozytose, die jedoch bei zunehmender Sepsis rasch in eine Thrombozytopenie und nach adäquater Volumensubstitution eines massiven hämorrhagischen Schocks in eine Verdünnungsthombozytopenie übergehen kann.

Blutgas- und Elektrolytanalyse können bei hypovolämischem Schock mit exzessiven Durchfällen eine metabolische Acidose

ohne Anionenlücke anzeigen, bei hypovolämischem Schock mit Erbrechen eine metabolische Alkalose. Eine metabolische Acidose mit Anionenlücke (meist infolge erhöhter Laktat Spiegel) weist häufig auf eine prolongierte Gewebeminderperfusion hin. Kreatinin und Harnstoffstickstoff zeigen zu Schockbeginn in der Regel keine Veränderungen. Ein Anstieg des Harnstoffstickstoffs bei normalem Kreatinin kann bei Anämie ein Hinweis auf eine gastrointestinale Blutung sein. Die Blutgasanalyse überwacht die adäquate Oxygenierung und weist auf Störungen des Säure-Basen-Haushalts im Schock hin.

Laktat. Erhöhte arterielle Serumlaktat Spiegel, besonders seriell gemessen, weisen auf eine ausgeprägte O₂-Gewebeminderversorgung hin; Werte über 1 mmol/l sprechen für eine Zunahme des Letalitätsrisikos, das bei einem Laktatanstieg von 1 auf 4 mmol/l

etwa von 10 auf 90% ansteigt. Die Wertigkeit des Laktats als prognostischer Marker ist jedoch aus einigen Gründen eingeschränkt:

- Es ist ein relativ später Marker der Minderperfusion.
- Da das Laktat von der Leber verstoffwechselt wird, können ein Leberversagen zu »falsch-hohen« und eine besonders aktive Leberfunktion zu »falsch-niedrigen« Laktatspiegeln führen.
- Glykolyse und Alkalose können ischämieunabhängig ebenfalls einen Laktatanstieg hervorrufen.

Prokalzitonin und Zytokine. Ein erhöhter Serumprokalzitoninwert spricht für eine schwere mikrobielle Infektion bzw. Sepsis (Reinhart et al. 2010; de Werra et al. 1997): Bei Werten bis 0,5 µg/l ist eine schwere mikrobielle Infektion unwahrscheinlich, bei Werten über 2,0 µg/l wahrscheinlich – mit Spitzenwerten bei Sepsis von 30 µg/l und darüber.

Auch bei kardiogenem Schock können sich mäßig erhöhte Prokalzitoninspiegel finden (de Werra et al. 1997), entweder als Folge der bakteriellen Translokation infolge der schockbedingten Splanchnikushypoperfusion oder als Folge einer superponierten Sepsis (Kohsaka et al. 2005, 2007).

Nichtüberlebende Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock zeigen signifikant höhere Interleukin-6-Spiegel als überlebende (Prondzinsky et al. 2010). Als Therapiemonitoringmarker ist IL-6 allerdings entbehrlich.

Troponine und CK-MB. Die Marker des myokardialen Zellschadens haben eine zentrale Bedeutung für Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie des kardiogenen Schocks. Mit einer Erhöhung der kardialen Troponine T und I (cTnT, cTnI) ist ab 2 h nach Eintritt des Myokardschadens im Sinne eines Non-ST- bzw. ST-Segment-Hebungsinfarkts zu rechnen. Ein Anstieg der CK-MB (normal 6–10% der gesamten CK) ist nach 4–6 h zu erwarten. Die CK-MB ist weiterhin ein wichtiger Marker in der Diagnostik des Reinfarkts und der Infarktausdehnung.

- Die Höhe der Troponin- sowie CK-MB-Anstiege und das Flächenintegral korrelieren zwar mit der Infarktausdehnung und der ungünstigen Prognose, ein Cut-off-Wert für den infarktbedingten kardiogenen Schock kann allerdings nicht angegeben werden.

Ein nicht unerheblicher Anteil (>50%) der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock zeigt erhöhte Troponinserumspiegel und weist damit auf eine Myokardschädigung in der Sepsis hin. Patienten mit erhöhten Troponinwerten haben eine ungünstigere Prognose (Fromm 2007). Ursache für diese Herzschädigung sind neben sepsisverursachten Gerinnungsstörungen im Bereich der Koronarzirkulation v. a. auch Myokardischämien bei Patienten mit vorbestehender KHK.

ⓘ Cave

Das Auftreten von Herzinfarkten bei Sepsispatienten ist zumindest häufiger als angenommen und wird nicht selten übersehen (Hoffmann u. Welte 2002).

Eine engmaschige Kontrolle von EKG, Troponinspiegel und Herzfunktion (z. B. echokardiographisch) bei Herzpatienten in der schweren Sepsis ist auf jeden Fall empfehlenswert.

Natriuretische Peptide (BNP und NT-proBNP). Das B-Typ natriuretische Peptid (BNP) und die Vorstufe N-terminales proBNP (NT-proBNP) sind bei Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom

und auch bei Intensivpatienten mit kardialen und nichtkardialen Erkrankungen erhöht (Meyer et al. 2007). Bei infarktbedingtem kardiogenen Schock scheinen die erhöht gefundenen seriellen BNP-Spiegel keine prognostische Bedeutung zu haben (Prondzinsky et al. 2010), möglicherweise aber das NT-proBNP (Prondzinsky et al., unveröffentlicht). Bei schwerer Sepsis und septischem Schock korrelieren BNP/NT-proBNP mit dem Sepsisschweregrad und der Letalität (Kandil et al. 2008; Rivers et al. 2007).

Gerinnungsparameter. Zu den Gerinnungsparametern s. die Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« (■ Tab. 6.5).

6.3.3 Technisch gestützte Diagnostik

Sobald die Umstände dies gestatten, sollten vorrangig ein EKG, eine Thoraxröntgenaufnahme und ein Echokardiogramm angefertigt werden (■ Tab. 6.5).

6.3.4 Monitoring

Das Monitoring ist in der ► Übersicht 6.3 und für den Patienten mit kardiogenem Schock in ■ Tab. 6.5 wiedergegeben.

Invasives hämodynamisches Monitoring

Arterielle Druckmessung. Bei allen Patienten mit Kreislaufchock sollte eine kontinuierliche, blutige arterielle Druckmessung erfolgen, da die manuelle Messung mit der Manschette oder mit nichtinvasiven oszillometrischen Techniken aufgrund der Zentralisierung und der Vasokonstriktion unzuverlässig ist. In der Regel wird hierfür die A. radialis kanüliert; bei schwerster Zentralisation sollte allerdings die A. femoralis bevorzugt werden.

Zentraler Venendruck. Die Messung des ZVD ist bei kritisch Kranken, insbesondere Schockpatienten, für das hämodynamische Monitoring normalerweise nicht genügend, eine Abschätzung der linksventrikulären Vorlast kann damit nicht ausreichend sicher durchgeführt werden, ebenso wenig wie mit der klinischen Einschätzung allein.

Herzzeitvolumen

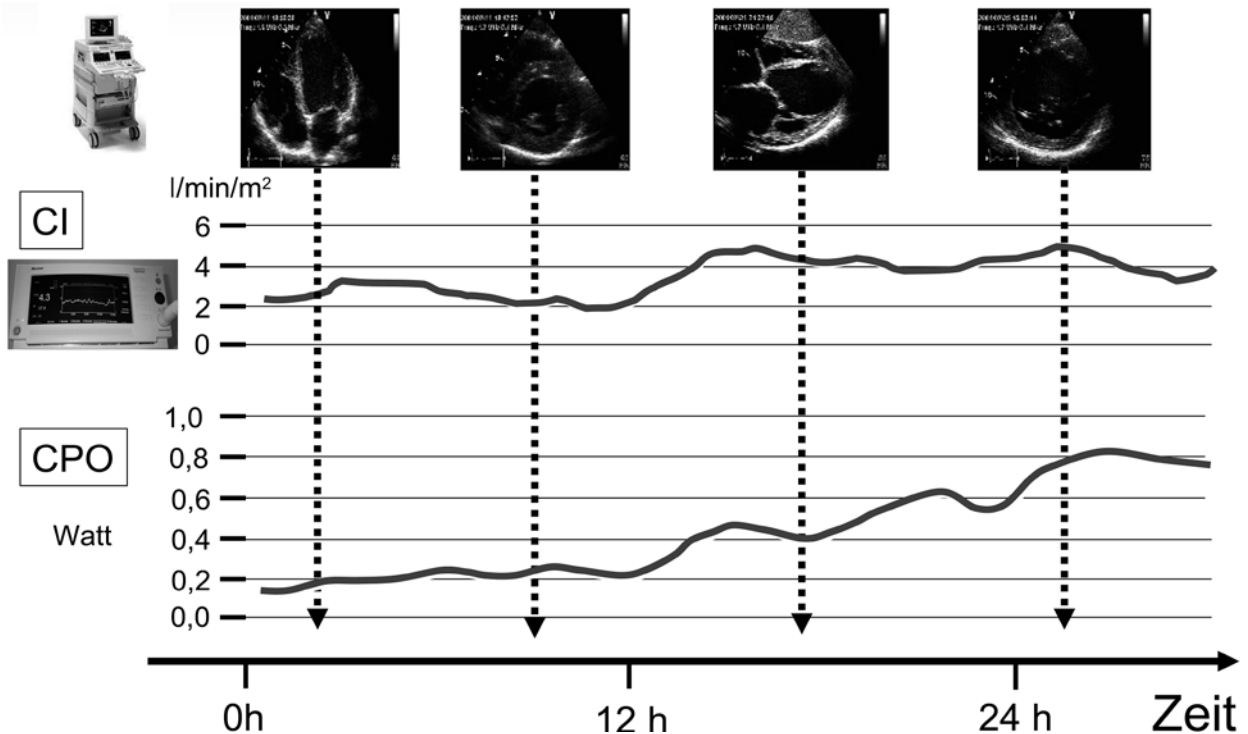
- Für die Therapieoptimierung des Patienten im kardiogenen Schock ist die Kenntnis des HZV zwingend erforderlich. Das HZV ist die Regelgröße des Herz-Kreislauf-Systems und wird im Wesentlichen durch Vorlast, Nachlast und Kontraktilität sowie Herzfrequenz bestimmt.

Klassische klinische Zeichen wie Blutdruck, Urinausscheidung, Halsvenenfüllung, Hautperfusion und Hautturgor erlauben keine zuverlässige Einschätzung der Hämodynamik beim schwerkranken Intensivpatienten (Eisenberg et al. 1984).

Als neuer Monitoringparameter bieten sich der »cardiac power output« (Cpo) und der »cardiac power index« (Cpi) an (Cotter et al. 2003a, b):

$$\text{Cpi} = \text{HI}(\text{HZV}) \times \text{MAP} \times 0,0022 \text{ [W/m}^2\text{] [W]}$$

Cpo und Cpi repräsentieren die zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs zu erbringende Leistung des Herzens, die sich aus einer



■ **Abb. 6.14.** Monitoringkonzept bei kardiogenem Schock. *CI* »cardiac index«; *Cpo* »cardiac power output« Weitere Erläuterung s. Text. (Aus Janssens u. Werdan 2006)

dynamischen (Blutfluss) und einer statischen Komponente (Blutdruck) zusammensetzt. Patienten mit kardiogenem Schock besitzen einen Cpi von 0,1–0,4 W/m²; dagegen liegt der Normalbereich für Cpi bei 0,5–0,7 W/m² und für Cpo bei 0,7–1,3 W.

- Bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock ist der Cpi der beste unabhängige Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit (Fincke et al. 2004).

Die Kombination aus Echokardiographie, HZV/HI-Messung und Bestimmung des Cpo (Cpi) stellt derzeit das verlässlichste und prognostisch wohl relevanteste Monitoringkonzept dar (■ Abb. 6.14).

Pulmonalarterienkatheter-Monitoring. Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) ist weiterhin ein Grundpfeiler der erweiterten hämodynamischen Überwachung. Der PAK ist nach internationaler Empfehlung (Mueller et al. 1998) zur Steuerung der medikamentösen Therapie und der mechanischen Kreislaufunterstützung indiziert bei:

- Kompliziert verlaufender Linksherzinfarkt
- Rechtsherzinfarkt
- Vorwärtsversagen mit Hypotonie und Oligurie
- Rückwärtsversagen mit Dyspnoe und Hypoxämie
- Akutes Lungenödem
- Unterscheidung von kardialem und nichtkardialen Schock

Es muss allerdings betont werden, dass ein prognostischer Nutzen des PAK-Monitoring bisher nicht gezeigt worden ist (Janssens u. Werdan 2006, Literatur und Übersicht in Werdan et al. 2010a), weder bei kardiogenem Schock, noch bei akuter Herzinsuffizienz und anderen Intensivpatienten, sieht man von dem Nutzen bei schwer traumatisierten Patienten einmal ab. Anderer-

seits fand sich aber in mehreren aktuellen kontrollierten Studien auch nicht die propagierte Übersterblichkeit als Folge von Komplikationen des PAK-Monitoring. Therapieziele (► Kap. 3) bei der Steuerung der Hämodynamik mit dem PAK sind:

- Herzindex >2,2 l/min/m²
- PAOP <18–22 mmHg (unter Berücksichtigung des PEEP)
- SVR zwischen 800 und 1000 dyn×s×cm⁻⁵
- MAP 65–75 mmHg

Arterielle Pulsconturanalyse mittels PiCCO-System. Eine zunehmend genutzte Alternative zum PAK-Monitoring ist die arterielle Pulsconturanalyse mittels »PiCCO-System« (Janssens u. Werdan 2006; Literatur und Übersicht in Werdan et al. 2010a). Sie ermöglicht neben der HZV-Messung auch die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) und des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV), die möglicherweise sogar besser die Vorlast des linken Herzens widerspiegeln als der mittels PAK bestimmbare pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOP). Nicht möglich mit diesem System ist die Bestimmung der Drücke im kleinen Kreislauf sowie des pulmonalen Gefäßwiderstandes. Die klinische Validierung und Wertigkeit dieses Monitoringverfahrens bei Patienten schwerer Herzinsuffizienz liegt vor (Friesecke et al. 2009), nicht jedoch für den kardiogenen Schock. So fehlen für den Einsatz des PiCCO-Systems für diese Patientengruppe ebenso validierte hämodynamische »Zielkorridore« wie für den Pulmonaliskatheter. In der einzigen prospektiven Studie, die bisher den Nutzen des PiCCO-Monitorings mit dem des PAK-Monitoring bei 331 kritisch kranken Patienten verglichen hatte (Uchino et al. 2006), zeigten sich lediglich eine längere Beatmungsdauer und eine höhere – zu hohe? – Flüssigkeitszufuhr in der PiCCO-Gruppe; Unterschiede in prognostisch relevanten Zielkriterien wie z. B. der Krankenhausletalität fanden sich nicht.

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock

Bei Patienten mit intraaortaler Gegenpulsation wird die Puls-kontur durch die diastolische Insufflation gravierend verändert; in dieser Situation ist die HZV-Bestimmung mit Pulskonturanalyse (z. B. mit dem PiCCO-System) nicht zuverlässig und auch nicht validiert.

Messung der Sauerstoffparameter

Die gemischtenvenöse O_2 -Sättigung (S_vO_2 , Normwert 65–75%) kann durch eine entsprechende Zu- oder Abnahme eine Über- oder Minderperfusion des Gewebes anzeigen, eine nicht gestörte zelluläre O_2 -Verwertung vorausgesetzt. Bei einem Herzinfarkt mit Ausbildung einer Herzinsuffizienz werden S_vO_2 -Werte <60% gefunden, im kardiogenen Schock <40%. Zur Laktatakkumulation kommt es, wenn der S_vO_2 auf Werte zwischen 30 und 40% fällt.

O_2 -Aufnahme (VO_2) und O_2 -Angebot (DO_2) können mit den PAK-/PiCCO-Messdaten ebenfalls berechnet werden. Ihre Wertigkeit für die individuelle Therapieentscheidung ist noch Gegenstand der Diskussion, ebenso wie die Messung der kontinuierlichen S_vO_2 -Registrierung mit speziellen Rechtsherzkathetern. Die Messung der zentralvenösen O_2 -Sättigung ($S_{cv}O_2$) bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in den ersten 6 h auf der Notaufnahme ist bereits Bestandteil eines evidenzbasierten, erfolgreichen Monitoringkonzeptes (anzustreben: $\geq 70\%$; Rivers et al. 2001; ► Abschn. 6.6.2).

Die Pulsoxymetrie registriert kontinuierlich die arterielle O_2 -Sättigung an der Fingerbeere. Neben technischen Störfaktoren und Bewegungsartefakten erschwert die schockinduzierte Vasokonstriktion die Signalakquisition, besonders bei HI-Werten von <2,4 l/min/m².

6.3.5 Prädiktoren des kardiogenen Schocks

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden klinische Modelle entwickelt, die zuverlässig das Auftreten eines kardiogenen Schocks im weiteren Verlauf vorhersagen können. Für den Patienten mit STEMI erfolgte dies auf der Grundlage der GUSTO-I- und GUSTO-III-Studiendaten. Dieser Risiko-Score, der innerhalb weniger Minuten in der Notaufnahme erhoben werden kann, erlaubt auf schnelle und unkomplizierte Weise, eine frühzeitige Abschätzung des Risikos einer Schockentstehung im weiteren klinischen Verlauf (Werdan et al. 2010a)

6.4 Therapieprinzipien bei Schock

Die Behandlung (► Übersicht 6.3) zielt einerseits auf die vorherrschenden Allgemeinsymptome des Schocksyndroms, andererseits auf kausale, auslösende Faktoren.

Grundsätzliches Ziel der symptomatischen Schocktherapie ist die Wiederherstellung einer suffizienten Durchblutung der Vitalorgane und der Gewebe, ehe sich ein Zellschaden ausbilden kann. Dies erfordert einen ausreichenden HI und Blutdruck. Kurze Perioden einer ausgeprägten Minderperfusion werden besser toleriert als gravierende Blutdruckabfälle.

6.4.1 Therapieziele

- Die Aufrechterhaltung eines MAP von mehr als 60–65 mmHg hat initial Priorität vor dem Anheben des HI auf Werte von >2,1 l/min/m² im Fall des kardiogenen und des obstruktiven bzw. >4,0–4,5 l/min/m² beim septischen und beim volumen-substituierten hämorrhagischen Schock.

Die Durchblutung sollte zumindest so gesteigert werden, dass der arterielle Laktat Spiegel unter 1,1 mmol/l verbleibt; dies ist eine weitgehende Garantie dafür, dass der Stoffwechsel weiter aerob abläuft und eine ischämische Gewebeschädigung verhindert wird.

Die Basistherapie besteht aus:

- kardiopulmonaler Reanimation,
- Stabilisierung des Herz-Kreislauf-Systems und der Lungenfunktion,
- Stress- und Schmerzbekämpfung,
- Therapie der metabolischen Acidose.

Nach Stabilisierung des Schockzustands mithilfe dieser Basistherapie beginnt bereits parallel dazu die schockspezifische, möglichst kausale Therapie. Es gilt, die Besonderheiten der Pharmakotherapie beim kritisch Kranken zu beachten.

6.4.2 Kardiopulmonale Reanimation

Die Leitlinien zur CPR (Dirks u. Baubin 2010, ERC 2010) beinhalten Basismaßnahmen (Herzdruckmassage, Atemspende ohne technische Hilfsmittel) und erweiterte Maßnahmen (Beatmung mit technischen Hilfsmitteln, Elektrotherapie des Herzens, Medikamentengabe, prästationäre Versorgung des akuten Myokardinfarkts). Kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen laufen nach bestimmten Algorithmen ab (► Abb. 6.15 und ► Abb. 6.16), die sich nach sofort begonnenen Basismaßnahmen (Notruf, Klärung der Fragen: Bewusstlosigkeit? Atemstillstand? Pulslosigkeit?, Herzdruckmassage und Atemspende) bei den erweiterten Maßnahmen aufspalten in:

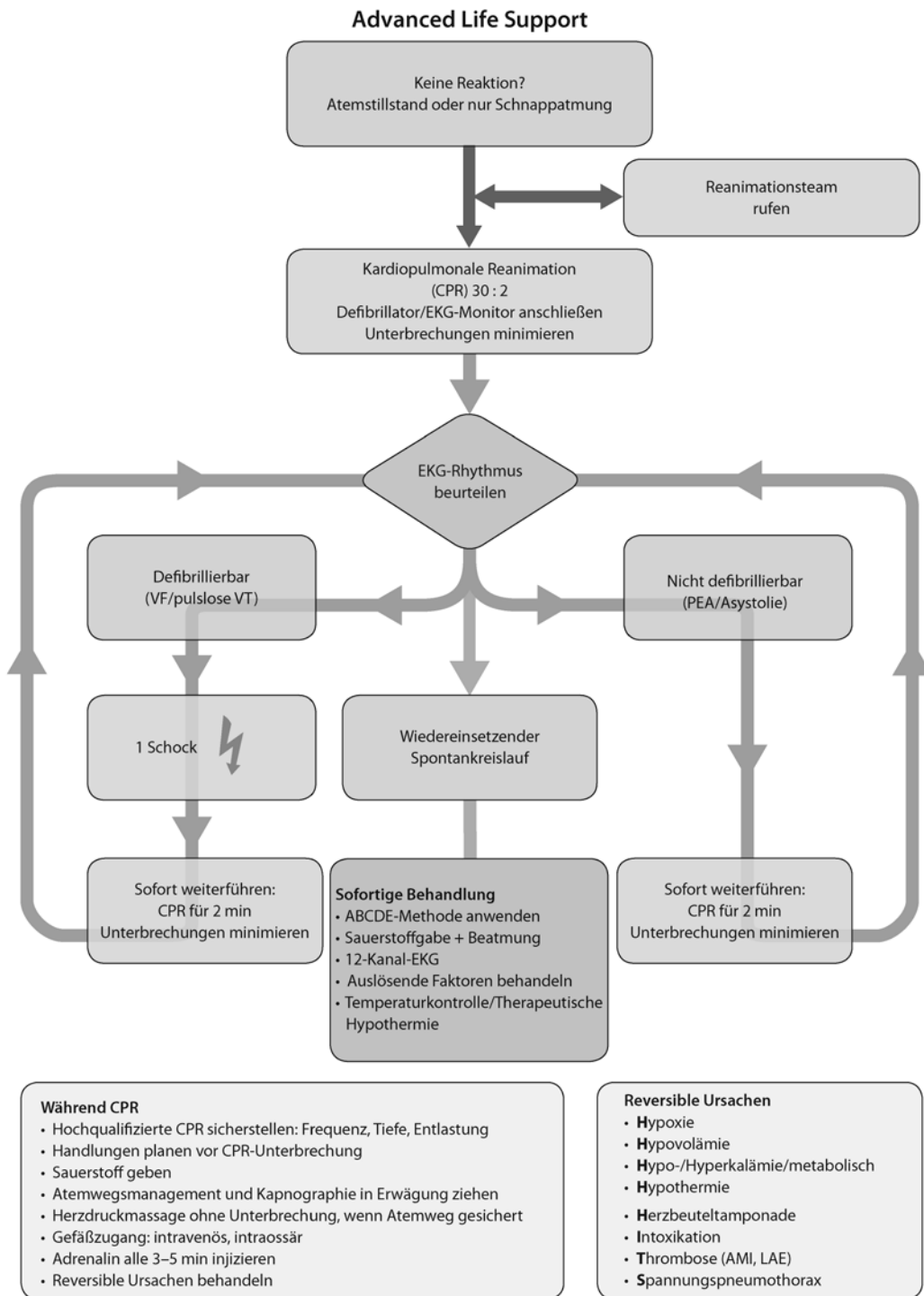
- Algorithmus bei pulsloser VT bzw. Kammerflimmern,
- Algorithmus bei Asystolie und bei elektromechanischer Entkopplung.

Die europäischen Leitlinien zur Reanimation sind 2010 aktualisiert worden (ERC, European Resuscitation Council). Eine aktuelle Übersicht zur kardiopulmonalen Reanimation findet sich in Dirks u. Baubin (2010).

Basismaßnahmen

Basisdagnostik. Sofort nach Feststellung der Bewusstlosigkeit (Reaktionslosigkeit auf Anruf) wird der Rettungsdienst alarmiert. Nach Alarmierung des Rettungsdienstes (in Deutschland in der Regel über Telefon 112) erfolgt die Feststellung des Atemstillstands (bei überstrecktem Kopf und angehobenem Kinn zum Öffnen der Atemwege) sowie des Kreislaufstillstands (fehlender Karotispuls). Danach beginnen sofort Herzdruckmassage und Atemspende, sowohl bei der Einhelfer- als auch der Zweihelfermethode im Verhältnis 30:2.

Lagerung. Ein bewusstloser Patient mit Spontanatmung soll in die stabile Seitenlage gebracht werden, soweit kein HWS-Trauma befürchtet werden muss.



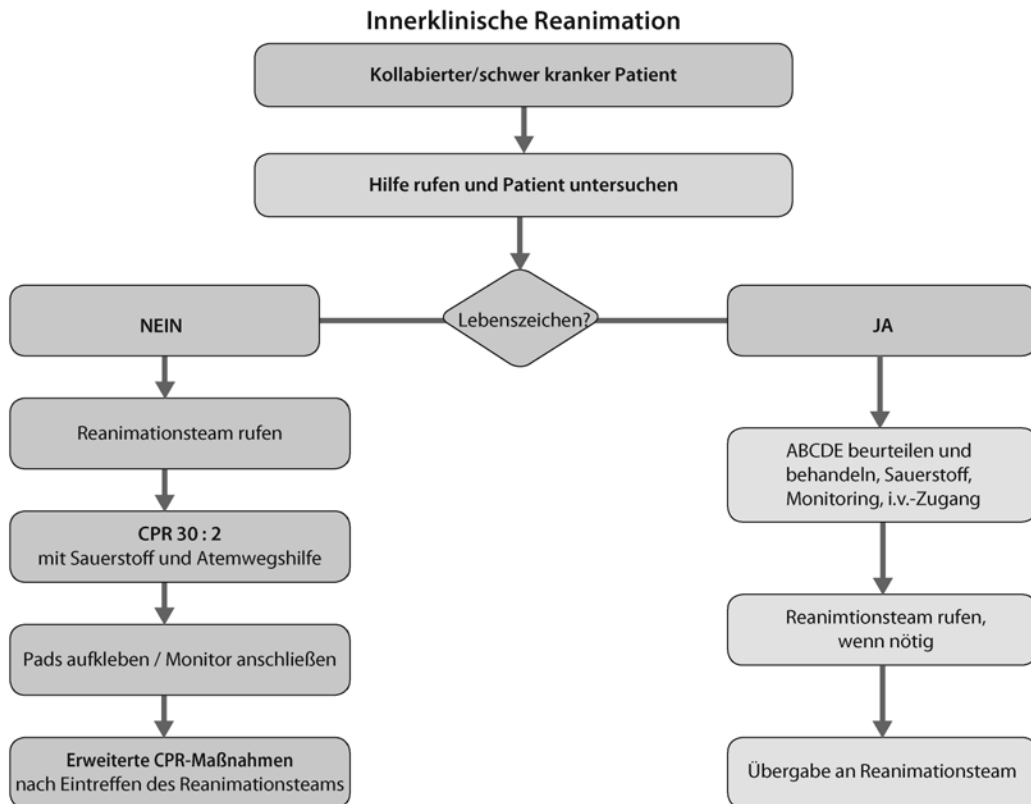
■ **Abb. 6.15.** Algorithmus der erweiterten Reanimationsmaßnahmen; ALS »advanced life support«. (Aus Dirks u. Baubin 2010)

Technik der Herzdruckmassage

- Betont wird die Wichtigkeit von nur kurz unterbrochenen, hochqualitativen Thoraxkompressionen während der gesamten Intervention: Thoraxkompressionen dürfen nur für ganz spezielle Interventionen kurz unterbrochen werden!

Nicht ruckartig, sondern kontrolliert und mit einer Eindrücktiefe von wenigstens 5 cm erfolgen Kompression und Relaxation der

mindestens 100 Massagestöße/min. Der Handballen liegt dabei auf der Mitte der Brust des Patienten über dem Brustbein, ohne Druck auf den Oberbauch oder das untere Ende des Brustbeins auszuüben. Die Thoraxkompressionen sollten so wenig wie möglich unterbrochen werden (bei Defibrillation nicht länger als 5 s; Fortführung der Herzdruckmassage während der Defibrillator geladen wird).



■ **Abb. 6.16.** Algorithmus der innerklinischen Reanimation. (Aus Dirks u. Baubin 2010)

Technik und Notwendigkeit der Atemspende. Die Atemspende lässt sich als Mund-zu-Mund-, Mund-zu-Nase- oder Mund-zu-Tracheostoma-Technik durchführen: Aus hygienischen Gründen und bei Gesichtsverletzungen erscheint die Mund-zu-Nase-Beatmung als das zu bevorzugende Verfahren. Bei rekliniertem Kopf und angehobenem Kinn soll das Atemzugvolumen (Tidalvolumen) von annähernd 500–600 ml (6–7 ml/kgKG) unter Verschluss des jeweiligen alternativen Atemwegs in 1 s ohne Kraftaufwand insuffliert werden. Die Notwendigkeit der Atemspende bei der CPR wird durchaus hinterfragt, dabei postulierend, dass die ausschließliche Thoraxkompression zur Oxygenierung des Blutes in der frühen Phase des Herzstillstands ausreichen sollte (Eisenberg u. Mengert 2001). Die Ergebnisse einer Studie mit Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand in der Prähospitalphase unterstützen dieses Konzept: Die Krankenhausüberlebensrate der mit und ohne Atemspende reanimierten Patienten war nicht unterschiedlich (Hallstrom et al. 2000). Laienhelfer sollten daher ermutigt werden, die CPR ausschließlich mit Herzdruckmassage durchzuführen, falls sie unfähig oder unwillig sind, eine künstliche Beatmung anzuwenden, obwohl die Kombination von Thoraxkompressionen und Ventilation die bessere Reanimationsmethode darstellt. Ansonsten wird eine Kompressions-Ventilationsrate von 30:2 empfohlen.

Neue Methoden zur Optimierung der Herzdruckmassage. Mit sehr gut durchgeführter manueller CPR können ca. 30% der normalen koronaren und zerebralen Durchblutung erreicht werden. Einzelne CPR-Techniken bzw. -Geräte können möglicherweise die Hämodynamik bzw. das Kurzzeitüberleben steigern, wenn sie von besonders gut ausgebildeten Helfern in Einzelfällen ange-

wendet werden. Bisher konnte keine dieser Modifikationen zeigen, dass sie der konventionellen manuellen CPR gleichbleibend überlegen sind.

Faustschlag. Der präkordiale Faustschlag (Faustschlag mit ulnarer Seite aus einer Entfernung von ungefähr 20 cm auf die untere Hälfte des Sternums mit raschem Zurückziehen der Faust, um impulssähnlichen Stimulus zu induzieren) sollte von einem in dieser Technik ausgebildeten Helfer erwogen werden, wenn der Kreislaufstillstand nach einem beobachteten Kollaps schnell bestätigt wird und nicht sofort ein Defibrillator verfügbar ist. Dies ist am wahrscheinlichsten, wenn der Patient mit einem Monitor überwacht wird. Am ehesten dürften VT darauf ansprechen. Die aktuellen CPR-Leitlinien raten vom präkordialen Faustschlag eher ab.

Erweiterte Maßnahmen Rechtungskette

Sie setzt sich wie folgt zusammen:

- **Leichter Zugang zum Rettungssystem** mit einer einheitlichen Notrufnummer.
- **Laienreanimation:** Sie ist Bestandteil des Erste-Hilfe-Kurses für Führerscheinkandidaten. Anzustreben ist das Erlernen der Laienreanimation durch Angehörige der Hochrisikogruppen, z. B. Koronarkranke.
- **Frühestmögliche Defibrillation**, wo immer möglich, auch durch nichtärztliche Rettungskräfte mithilfe der halbautomatischen Defibrillatoren (»Frühdefibrillation«) vor Eintreffen des Notarztes. Die bisherigen Ergebnisse im Flugverkehr und in Casinos sind ermutigend und weiterhin zu verfolgen (ERC 2010; Priori et al. 2004)

- **Frühe Durchführung der Gesamtheit erweiterter Maßnahmen:** Dazu ist die Vervollständigung des Notarztrettungssystems anzustreben mit dem Ziel, in zweireihigen (Rendezvous-)Systemen Notarztzeitintervalle von 10–15 min, in einreihigen (Stationierungssystemen) noch kürzere Intervalle zu erreichen.

Defibrillation

Sobald ein Defibrillator verfügbar ist, sollte bei sicherem Vorliegen von Kammerflimmern/VT eine Defibrillation (150–200 J, biphasisch, oder 360 J, monophasisch) abgegeben werden. Erst nach einer 2-minütigen Reanimationsphase (■ Abb. 6.15) erfolgt die EKG-Analyse. Bei Persistenz von Kammerflimmern/VT erfolgt eine zweite Defibrillation (150–360 J, biphasisch, oder 360 J, monophasisch), ggf. mit Wiederholung dieses Zyklus und der Gabe von 300 mg Amiodaron i.v. zusätzlich zu Adrenalin (1 mg i.v.) nach dem dritten Defibrillationsversuch. Durch den Einsatz (semi-)automatischer externer Defibrillatoren durch medizinisches Hilfspersonal und trainierte Laien (Priori et al. 2004; Trappe et al. 2005) soll die Zeit bis zur meist prognosebestimmenden erfolgreichen Defibrillation weiter verkürzt werden.

Beatmung

Die Intubation als sicherste Beatmungsmethode (Kühnelt-Leddihn u. Paal 2010) sollte nicht mehr als 30 s in Anspruch nehmen. Die Intubation (Klasse-I-Empfehlung) sollte nur durch sehr gut trainierte Personen praktiziert werden.

- Im Zweifelsfall ist (auch aus juristischen Gründen) die leichter zu beherrschende Maskenatmung (Beatmung immer mit 100%igem Sauerstoff) anzuwenden.

Nach Intubation unter CPR sollte die Beatmung mit 100%igem Sauerstoff, 12 Beatmungen/min, einem Atemzugvolumen von 100 ml/kgKG und einem PEEP von zunächst <5 mmHg erfolgen. Nach erfolgreicher Kreislaufwiederherstellung sollten die Beatmungsparameter so gewählt werden, dass der Patient weder hyperventiliert wird noch eine Hypotonie oder Hypoxämie erleidet (Fischer et al. 2009).

Applikation von Medikamenten

Die Anlage eines peripher-venösen Zugangs ist einfach, schnell und sicher möglich. Die Anflutzeit der Medikamente beträgt 1–2 min. Der Injektion müssen eine Bolusgabe von mindestens 20 ml Flüssigkeit und ein Anheben der betreffenden Extremität für etwa 10–20 s folgen, um das Einschwemmen des Medikaments in die zentrale Zirkulation sicherzustellen. Aufgrund vielfältiger Komplikationsmöglichkeiten wird die Anlage eines zentralvenösen Zugangs nur in Ausnahmefällen als indiziert angesehen. Alternativ besteht insbesondere bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen die Möglichkeit, Medikamente über eine intraossäre Kanüle zu applizieren; diese wird unterhalb der Tuberositas tibiae in der Markhöhle platziert und ermöglicht neben der Gabe von Medikamenten auch die Infusion von Flüssigkeit. Die Gabe von Pharmaka über den Endotrachealtubus wird nicht mehr empfohlen – kann kein i.v.-Zugang gelegt werden, sollen Pharmaka intraossär (i.o.) verabreicht werden.

- Adrenalin ist das einzige routinemäßig empfohlene Medikament, alle anderen, z. B. Antiarrhythmika, Natriumbikarbonat, Kalzium- und Magnesiumzubereitungen, sind speziellen Reanimationsituationen vorbehalten.

Adrenalin (Kreutziger et al. 2010). Standarddosis ist 1 mg i.v. alle 3–5 min bis zur Kreislaufstabilisierung, gefolgt von jeweils 20 ml i.v.-Spülvolumen. Dosen über 1 mg haben bestenfalls den primären, nicht jedoch den langfristigen Reanimationserfolg verbessern können. Höhere Adrenalindosen korrelieren sogar mit einem ungünstigen neurologischen Defizit.

Vasopressin (Kreutziger et al. 2010). Ermutigend, aber noch nicht Standardempfehlung, ist die Wirkung von Vasopressin (40 IE, i.v.), das in Vergleichsstudien mit Adrenalin zumindest gleichwertig, bei Nachweis einer Asystolie sogar vorteilhaft war. Eine aktuelle Metaanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Vasopressin und Adrenalin bezogen auf das Wiedererlangen eines Spontankreislaufs, das 24-h-Überleben oder die Entlassungsrate. Adrenalin bleibt weiterhin der primäre Vasopressor bei der Behandlung aller EKG-Rhythmusformen des Kreislaufstillstands.

Atropin. Die Gabe von Atropin wird nicht mehr als Routinemaßnahme bei Asystolie oder pulsloser elektrischer Aktivität (PEA) empfohlen. Bei symptomatischen Bradykardien tritt die Atropingabe hinter die transvenöse oder behelfsweise transkutane Stimulation zurück.

Amiodaron. Die Bolusinjektion von 300 mg Amiodaron wird empfohlen, falls Kammerflimmern/VT nach 3 Defibrillationsversuchen persistiert. Bei fortbestehender Therapierefraktarität kann eine weitere Dosis von 150 mg Amiodaron gegeben werden, gefolgt von einer Infusion von 900 mg Amiodaron über 24 h.

Lidocain

- Die Gabe von Lidocain ist generell nicht als Routinemaßnahme zu sehen, auch nicht bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Lidocain (100 mg, 1,0–1,5 mg/kgKG) kann bei therapierefraktärem Kammerflimmern/VT anstelle des Amiodaron eingesetzt werden, wenn dies nicht verfügbar ist. Falls nötig, kann ein weiterer Bolus von 50 mg gegeben werden; die Gesamtdosis sollte 3 mg/kgKG während der ersten Stunde nicht überschreiten.

! Cave

Lidocain sollte nicht injiziert werden, wenn bereits Amiodaron gegeben worden ist.

Natriumbikarbonat. Da eine bedeutsame arterielle Acidose während der kardiopulmonalen Reanimationsituation in der Regel durch eine unzureichende Ventilation begründet ist und NaHCO_3 selbst zu einem paradoxen intrazellulären CO_2 -Anstieg führen kann, ist die Gabe von Natriumbikarbonat üblicherweise nicht indiziert.

In speziellen Situationen kann die Gabe von Bikarbonat (50 mmol = 500 ml einer 8,4%igen Lösung) allerdings hilfreich sein: bei Hyperkaliämie und bei Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva. Andere Puffersubstanzen haben bisher keinen Eingang in die offizielle Empfehlung gefunden.

Elektrolyte (Kalzium, Magnesium). Eine Kalziumgabe als Routinemaßnahme kann nicht empfohlen werden. Nur im Fall einer Hypokalzämie, einer Hyperkaliämie oder einer Intoxikation mit Kalziumantagonisten ist die Gabe von Kalzium bedingt indiziert. Die initiale Dosis von 10 ml 10%igem Kalziumchlorid (6,8 mmol

Ca²⁺) kann, wenn nötig, wiederholt werden. Bei Kreislaufstillstand sollte Kalzium schnell i.v. appliziert werden, bei Vorliegen eines Spontankreislaufs langsam.

! Cave

Wegen der Gefahr der Ausfällung sollten Kalzium- und Natriumbikarbonatlösungen nicht über denselben Zugang infundiert werden.

Die Applikation von Magnesium (i.v.-Gabe von 1–2 g Magnesiumsulfat in 1–2 min) ist bei bestätigter Hypomagnesiämie indiziert. Ebenfalls indiziert ist die i.v.-Gabe von 1–2 g Magnesiumsulfat bei Torsade-de-pointes-Tachykardien. Die Routineinjektion von Magnesium bei der kardiopulmonalen Reanimation wird nicht empfohlen.

Elektrostimulation

Der Einsatz der transkutanen antibradykarden Stimulation in einer Studie mit 1056 Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand war enttäuschend. Weder bei Asystolie noch überbrückend nach Defibrillation mit nachfolgender Asystolie konnte dadurch der Ausgang der prähospitalen CPR entscheidend effizienter gestaltet werden.

Hypothermie/«cooling»

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass nach CPR durch die unverzügliche Induktion einer milden Hypothermie mit Temperaturen zwischen 32 und 34°C für 12–24 h eine Verbesserung des Überlebens und der neurologischen Funktion erreicht werden kann (Dirks u. Baubin 2010).

Thrombolytische Therapie

Bei bis zu 70% aller Patienten mit Kreislaufstillstand liegt pathogenetisch ein akuter Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie vor. Der Kreislaufstillstand geht mit einer starken Aktivierung der Gerinnung einher, die die Mikrozirkulation in der Reperfusionphase beeinträchtigen kann.

Die »Thrombolysis-in-Cardiac-Arrest«-(TROICA-)Studie untersuchte in den vergangenen Jahren Wirksamkeit und Sicherheit der Thrombolysen mit Tenecteplase ohne zusätzliche Antikoagulation nach außerklinischem Kreislaufstillstand. Die Studie wurde nach Einschluss von 1050 Patienten vorzeitig beendet, da keine weitere Verbesserung der Prognose durch die Therapie mit Tenecteplase erreicht werden konnte. Weder beim primären Endpunkt ergab sich ein signifikanter Vorteil der Tenecteplase-Behandlung gegenüber Placebo (30-Tage-Überlebensrate 14,7 vs. 17,0%, p=0,36), noch in sekundären Endpunkten wie »Aufnahme ins Krankenhaus« (53,5 vs. 55,0%, p=0,67), »Wiederkehr der spontanen Zirkulation« (55,0 vs. 54,6%, p=0,96), »24-h-Überlebensrate« (30,6 vs. 33,3%, p=0,39), »Krankenhaus-Entlassungsrate« 15,1 vs. 17,5%, p=0,33), noch im neurologischen Status (p=0,69). Die Häufigkeit intrakranieller Blutungen war in der Tenecteplase-Gruppe signifikant häufiger (2,7 vs 0,4%, p=0,006). Aufgrund dieser Datenlage kann die »ungezielte« (d. h. ohne Nachweis eines STEMI oder einer Lungenembolie) systemische Fibrinolysetherapie bei Patienten mit Herzstillstand nicht empfohlen werden (Bottiger et al. 2008). Die Resultate der TROICA-Studie sprechen jedoch nicht dagegen, bei Patienten mit Herzstillstand und nachgewiesenem infarktbedingtem kardiogenem Schock (Iks) nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation eine Fibrinolysebehandlung einzuleiten.

Innerklinische Reanimation

Bei der Behandlung eines Patienten mit innerklinischem Kreislaufstillstand (■ Abb. 6.16; Dirks u. Baubin 2010) ist der Übergang von Basisreanimationsmaßnahmen zu erweiterten Reanimationsmaßnahmen fließend. In der Praxis werden beide Strategien je nach Erfordernis parallel durchgeführt.

Bei monitorüberwachten Patienten wird der Kreislaufstillstand in der Regel sehr schnell diagnostiziert. Im Gegensatz dazu hatten Patienten auf Bettenstationen möglicherweise eine Phase von sich akut verschlechternden Vitalparametern mit einem darauffolgenden, nichtbeobachteten Kreislaufstillstand. Idealerweise sollten gefährdete Patienten in einer Einheit betreut werden, in denen ihre Vitalparameter kontinuierlich überwacht werden können, um im Bedarfsfall eine sofortige Reanimation einleiten zu können (► Übersicht 6.4).

Übersicht 6.4. Monitorüberwachter und beobachteter Kreislaufstillstand

Bei einem Patienten, bei dem es während der Monitorüberwachung zu einem beobachteten Kreislaufstillstand kommt, sollte folgendermaßen vorgegangen werden:

- Verifizieren Sie den Kreislaufstillstand und rufen Sie Hilfe herbei
- Erwägen Sie einen präkordialen Faustschlag, wenn Kammerflimmern oder eine pulslose VT vorliegt und ein Defibrillator nicht sofort verfügbar ist
- Bei initialem Kammerflimmern oder pulsloser VT und sofort verfügbarem Defibrillator, defibrillieren Sie sofort. Die Verwendung von selbstklebenden Pads kann helfen, den EKG-Rhythmus schneller festzustellen als mit herkömmlichen EKG-Elektroden

6.4.3 Postreanimationsbehandlung (»postresuscitation care«)

Die aktuellen CPR-Leitlinien (Dirks u. Baubin 2010) konstatieren erstmals, dass die Postreanimationsbehandlung (Fischer et al. 2009; Nolan et al. 2010; Nolan u. Soar 2010) die endgültige Erholung des Patienten mit Post-Herzkreislaufstillstands-Syndrom (»postcardiac arrest syndrome«, PCAS) signifikant beeinflusst.

Patienten, die nach einer Reanimation **wach und hämodynamisch stabil** zur Krankenhausaufnahme kommen, sind nur ausnahmsweise zu beobachten. Sie weisen jedoch die beste Prognose auf, da weder Gehirn noch Herz nachhaltig geschädigt sind. Jedoch ist auch bei diesen Patienten eine 24-stündige intensivmedizinische Überwachung und abschließende Ursachenabklärung erforderlich (Anamnese, gründliche körperliche Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Laboruntersuchung, radiologische Diagnostik etc.).

Viel häufiger jedoch werden die Patienten nach einer primär erfolgreichen Reanimation **komatös, beatmungspflichtig, hämodynamisch instabil und nur partiell versorgt** zur Krankenhausaufnahme kommen. Insofern ist eine reibungslose Weiterversorgung im nächsten geeigneten Krankenhaus, sei es im Schockraum oder auf der Intensivstation, zu fordern. Dazu gehören (Fischer et al. 2009):

- Vorankündigung im Krankenhaus (ggf. vorgefertigtes Faxformular via Leitstelle)
- Kurzer Weg vom Rettungswagen zum Schockraum
- Schockraumteam steht bereit
- Vervollständigung der Diagnostik
- Vervollständigung und Kontinuität des Monitorings bei allen weiteren Maßnahmen
- Verlegung auf die Intensivstation oder zur weiteren Versorgung (z. B. CT oder Herzkatheterlabor → PCI)

Stationäre Behandlung des »postcardiac arrest syndrome« (PCAS). Die stationäre Behandlung des PCAS beinhaltet:

- **Atemwegssicherung und Beatmung:** Die endotracheale Intubation ist bei allen komatösen Patienten zur Verhinderung von Aspirationen und zur Sicherstellung der Normoxämie indiziert (Atemzugvolumen 4–6 ml/kgKG; PEEP <10 cm H₂O). Die inspiratorische O₂-Konzentration sollte so eingestellt werden, dass eine adäquate arterielle O₂-Sättigung resultiert; ein Hyperventilation ist zu vermeiden. Als Überwachungsmaßnahme wird die Kapnografie empfohlen (Qualität der kardiopulmonalen Reanimation; früher Indikator für den »return of spontaneous circulation«, ROSC). Eine Magensonde dient zur Entlastung des Magens; eine ausreichende Sedierung verhindert das zu Hirndrucksteigerung und transienter Hypoxämie führende Husten und Pressen. Ein Röntgenthorax lässt neben der Kontrolle von Tubus-, Sonden- und Katheterlage auch Stauungszeichen und mögliche Reanimationsfolgen (Rippenfrakturen) erkennen.
- **Optimierung der Myokarderholung:**
 - **Möglichst frühzeitige perkutane Koronarrevaskularisation (PCI):** Bei 40–86% der erfolgreich Reanimierten finden sich Koronargefäßveränderungen im Sinne eines akuten Koronarsyndroms. Demzufolge gibt es den Vorschlag, bei allen komatösen Überlebenden nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand wahrscheinlich kardialer Ursache notfallmäßig einer PCI durchzuführen und nicht nur bei denen mit dokumentiertem STEMI (Noc u. Radsel 2008).
 - **Stabilisierung des Kreislaufs mittels »early goal directed therapy« (EGDT):** Etwa die Hälfte aller erfolgreich Reanimierten zeigt in der ersten Stunde nach Krankenhausaufnahme systolische Blutdruckwerte <90 mmHg, verbunden mit einer deutlich höheren Letalität. Die bei septischem Schock validierte frühzeitige zielorientierte Herz-Kreislauf-Therapie (EGDT; Rivers et al. 2001; ► Übersicht 6.7) scheint auch bei Patienten mit PACS die Sterblichkeit zu reduzieren, wenn ein mittlerer Zielblutdruck von 80–100 mmHg angestrebt und zusätzlich eine therapeutische Hypothermie durchgeführt wird (Gaieski et al. 2009).
 - **Kontrolle der Serumkaliumspiegel:** Nach Reanimation wird regelhaft eine Hyperkaliämie beobachtet, die im weiteren Verlauf in eine Hypokaliämie umschlagen kann.
- **Optimierung der neurologischen Erholung**

Die Hirnschädigung ist bei PCAS-Patienten für ca. 70% der Todesfälle im Krankenhaus verantwortlich und führt bei vielen Überlebenden zu einem persistierenden hochgradigen neurologischen Defizit.

 - **Reperfusion und kontrollierte Oxygenierung:** Das multifaktoriell bedingte »No-reflow-Phänomen« verhindert nach CPR eine homogene Reperfusion des Gehirns.

Während der postischämischen Hypoperfusionsphase, die bis zu 24 h nach ROSC andauern kann, ist der zentrale Blutfluss vermindert und die zerebrale Autoregulation gestört. In dieser Phase folgt die zerebrale Durchblutung dem zerebralen Perfusionsdruck, weswegen Hypotonien konsequent vermieden werden müssen und der Blutdruck im individuellen Normbereich des Patienten gehalten werden sollte. Hypertone NaCl-Lösungen scheinen dabei die zerebrale Perfusion zu verbessern (Fischer et al. 2009). Da zu hohe O₂-Partialdrucke über eine verstärkte Bildung von Sauerstoffradikalen eine Schädigung von Neuronen v. a. in der unmittelbaren Postreanimationsphase hervorrufen, sollte der Beatmungs-F_iO₂-Wert so niedrig eingestellt werden, dass eine arterielle O₂-Sättigung von 94–98% gewährleistet ist (Nolan u. Soar 2010).

- **Glukosekontrolle:** Eine strenge Blutzuckerkontrolle scheint bei PCAS-Patienten keinen Überlebensvorteil zu bringen, wohl aber die Gefahr einer stärkeren Hirnschädigung. Demzufolge sollte der Blutzuckerspiegel auf Werten unter 10 mmol/l bzw. <180 mg/dl gehalten werden (Nolan u. Soar 2010).
- **Temperaturkontrolle und therapeutische Hypothermie (► Abschn. 6.4.11):** In den ersten 48 h nach Reanimation sind häufig hypertherme Phasen zu beobachten, welche die neurologische Erholung negativ beeinflussen. Dies ist ein Grund mehr, mit der leitliniengerechten therapeutischen Hypothermie so rasch als möglich zu beginnen. Die Leitlinien (Dirks u. Baubin 2010) empfehlen, komatöse Patienten mit Spontankreislauf nach präklinischem Kammerflimmern so schnell wie möglich auf 32–34 °C zu kühlen und diese Temperatur für 12–24 h aufrechtzuerhalten. Eine therapeutische Hypothermie ist wahrscheinlich auch nach nichtdefibrillierbarem präklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand oder nach innerklinischer Reanimation sinnvoll. Zur praktischen Durchführung s. in Fischer et al. (2009), Parham et al. (2009) und Nolan u. Soar (2010).
- **Sedierung und Kontrolle zerebraler Krämpfe:** Im Rahmen der therapeutischen Hypothermie ist eine Analgosedierung notwendig, möglichst mit kurzwirksamen Substanzen, um den neurologischen Status in den ersten Tagen beurteilen zu können. Bei 5–10% der Patienten muss mit zerebralen Krämpfen und Myokloni gerechnet werden, die unter Vermeidung von Hypotonien zur Verhinderung weiterer zerebraler Schäden umgehend zu therapieren sind.

6.4.4 Stress- und Schmerzbekämpfung

Abhängig von der klinischen Situation (z. B. kardiogener Schock bei Herzinfarkt) können eine Schmerzbehandlung und eine Analgosedierung erforderlich werden. Morphinbolusgaben (2–5 mg i.v. alle 5–30 min bis zu einer Gesamtdosis von 2–3 mg/kgKG) sind z. B. in den ersten Stunden eines Herzinfarkts das Mittel der Wahl. Auf eine mögliche Blutdrucksenkung infolge einer direkten und einer indirekten Hemmung des Sympathikus muss geachtet werden, v. a. bei relativer Hypovolämie. Im Kreislaufschock kann die Morphin-clearance durch die Minderperfusion der Leber eingeschränkt sein. Morphin hemmt nicht nur den Schmerz, sondern trägt auch zur Senkung des O₂-Verbrauches bei.

6.4.5 Supportive und adjunktive Therapie der schockbedingten Organdysfunktionen und allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen

Sowohl für den infarktbedingten kardiogenen Schock (Werdan et al. 2010a) als auch für den septischen Schock (Reinhart et al. 2010) existieren hierzu Leitlinienempfehlungen, die in den Kapiteln 6.6.1 (kardiogener Schock) und 6.6.2 (septischer Schock) abgehandelt sind.

6.4.6 Volumentherapie

Kristalloide und kolloidale Plasmaersatzlösungen

Ob kolloidale oder kristalloide Lösungen zur Volumensubstitution besser geeignet sind, wird seit Langem kontrovers diskutiert; die Art der Lösung scheint allerdings für den Therapieerfolg nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Unterschiede bezüglich Morbidität und Letalität konnten für verschiedene Flüssigkeitsregimes bisher nicht eindeutig gezeigt werden (Jacob u. Chappell 2010). In einer aktuellen Studie mit septischen Patienten war jedoch Volumenersatz mit Hydroxyäthylstärke mit einer höheren Rate an Nierenversagen belastet als mit Ringer-Laktat-Lösung (Brunkhorst et al. 2008). Bei der präklinischen Volumentherapie beim Trauma sind Kristalloide zu bevorzugen. Bei vermuteten Blutverlusten von über 2 l wird häufig die zusätzliche Gabe von Kolloiden befürwortet, wobei der Stellenwert von kolloidalen sowie hyperosmolaren Kochsalz-Kolloid-Lösungen im Hinblick auf die Überlebensrate von Traumapatienten nicht abschließend beurteilt werden kann (Raum u. Waydhas 2009).

Kristalloide Lösungen

Kristalloide Lösungen sind kostengünstig, leicht zu lagern, steigern die Diurese ausreichend und können zusätzlich extravasale Flüssigkeitsverluste bei Dehydrationszuständen ersetzen. Nachteilig sind das Auftreten ausgeprägter peripherer Ödeme und die relativ kurze hämodynamische Wirksamkeit.

Am häufigsten kommen physiologische (0,9%ige) Kochsalzlösung und Vollelektrolyte (z. B. Ringer-Laktat-Lösung) zum Einsatz, die sich beide gleichermaßen im Intravasalraum und im Interstitium verteilen. Nach 1 h finden sich aber nur noch weniger als 25% des infundierten Volumens in der Zirkulation. Beide Lösungen senken den kolloidosmotischen Druck. Bei schwerer Sepsis und septischem Schock ist der Therapiebedarf bei Verwendung von Ringer-Laktat-Lösung um 30-40% höher als bei Verwendung von Hydroxyäthylstärke (HÄS 200/0,5; Brunkhorst et al. 2008).

ⓘ Cave

5%ige Glukoselösung findet sich 1 h nach Infusion nur noch zu 8% im Intravasalraum; sie erhöht neben dem Volumen des Extrazellulärraums unerwünschterweise auch das des Intrazellulärraums (infolge des Wassereinstroms in die Zellen zum Ausgleich des infusionsbedingten osmotischen Gradienten). Sie sollte deshalb zur Volumentherapie nicht verwendet werden.

Kolloidale Lösungen. Zu den kolloidalen Lösungen zählen Albumin, Hydroxyäthylstärke (HÄS, HES, HAES), Dextran und Gelatine. Diese verbleiben zunächst vorwiegend im Intravasalraum und stellen dort den plasmaonkotischen Druck wieder her. Sie

führen demzufolge in geringerem Ausmaß zu peripheren Ödemen, und es genügen kleinere Volumina zur Substitution als beim Einsatz von kristalloiden Lösungen. Nachteile sind neben den hohen Kosten die bekannten, substanzspezifischen Nebenwirkungen (s. unten).

Albumin. Albumin findet als 5%ige (kolloidosmotischer Druck ca. 20 mmHg) und als 20- bis 25%ige Lösung (kolloidosmotischer Druck ca. 80–100 mmHg) Verwendung und verbleibt relativ lange im Intravasalraum (>90% nach 2 h). Bei Hypovolämie ist initial eher die 5%ige Lösung angebracht; bei ödematösen Patienten kann die Verwendung der hyperonkotischen Albuminlösung eine erwünschte Flüssigkeitsverschiebung aus dem Interstitium in den Intravasalraum bewirken.

Beim direkten Studienvergleich der Volumensubstitution kritisch Kranker erbrachten die Gabe von Albumin im Vergleich zu Kochsalzlösung keine Unterschiede hinsichtlich Letalität und Morbidität (SAFE Study Investigators 2004). Allerdings zeigte sich in einer Subgruppe von 1620 Patienten mit Sepsis ein Trend zu einer reduzierten 28-Tage-Sterblichkeit unter Humanalbumin als Volumenersatz (788 Patienten; $p=0,088$). Die Sepsis-Leitlinie (Reinhart et al. 2010) konstatiert, dass die Gabe von Humanalbumin bei schwerer Sepsis und septischem Schock erwogen werden kann (Empfehlungsgrad E, Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

ⓘ Kristalloide und synthetische kolloidale Lösungen haben das Humanalbumin in der Volumentherapie weitgehend ersetzt; geblieben ist beim Erwachsenen als Indikation eine Hypalbuminämie ≤ 25 g/l bzw. ein Gesamteiweiß $< 40-45$ g/l.

Es ist jedoch nicht sinnvoll, eine Hypalbuminämie als Folge eines kapillären Lecks (wie bei der Sepsis) vollständig mit Albumin auszugleichen, da dieses mit einer Halbwertszeit von 1–6 h aus dem Intravasal- in den Extravasalraum abwandert. Der Absolutwert des kolloidosmotischen Drucks hat sich als Parameter zur Albuminsubstitution nicht durchgesetzt. Unerwünschte, in der Regel milde Nebenwirkungen (Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria) treten mit einer Häufigkeit von ca. 0,5% auf; die Blutgerinnung wird nicht beeinträchtigt. Bei der Infusion großer Albuminmengen kann es zu einer Senkung des ionisierten Plasmakalziumspiegels kommen.

Dextrane. Dextrane sind hochmolekulare lineare Polysaccharide mit vereinzelt Seitenketten, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung. Sie werden entsprechend ihrer Molekularmasse entweder direkt (MG < 50.000) oder nach Enzymdegradation bevorzugt renal eliminiert. Durch den hohen kolloidosmotischen Druck füllt die 10%ige Dextran-40-Lösung den Intravasalraum durch einen ausgeprägten Einstrom aus dem Interstitium auf; dies ist im Schock mit gestörter Mikrozirkulation erwünscht, bei einem deplierten Extrazellulärraum jedoch eher unerwünscht.

Dextran 40 reduziert die Geldrollenbildung der Erythrozyten, und es soll auch die Gewebeoxygenierung verbessern.

In der Notfallmedizin spielen Dextrane keine Rolle mehr (Jacob u. Chappell 2010). Die Sepsis-Leitlinie (Reinhart et al. 2010) kann den Einsatz von künstlichen kolloidalen Lösungen bei schwerer Sepsis und septischem Schock nicht empfehlen (Empfehlungsgrad E, Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

HES-Präparationen. Im deutschsprachigen Raum ist HES sicherlich die am häufigsten eingesetzte Substanz zur Therapie der Hypovolämie. HES-Lösungen werden aus Kartoffel- oder Maisstärke

produziert. Je höher das Molekulargewicht und der durchschnittliche Substitutionsgrad mit Hydroxyäthylgruppen, umso länger sind die Verweildauer im Organismus und die Volumenwirkung. Das Ausmaß der Substitution der Glukose mit Hydroxyäthylgruppen bestimmt die Degradierbarkeit der HES-Moleküle durch plasmatische (α -Amylase) und v. a. lysosomale Glykosidasen. Kleinere Bruchstücke werden über die Nieren ausgeschieden, größere im RES phagozytiert. Mit Ausnahme des niedermolekularen HES 40/0,5 rekrutieren die anderen HES-Lösungen Flüssigkeit aus dem Extrazellularraum (Volumenfülleffekt >1). Der Volumenzweifeffekt beruht auf einer Zunahme onkotisch wirkender Teilchen infolge intravasaler Degradation höhermolekularer HES-Anteile durch Glykosidasen zu kleineren Bruchstücken; er erreicht ca. 60 min nach Infusion sein Maximum.

! Cave

Bei Patienten mit schwerer Sepsis muss bei der Anwendung von HES 200/05 im Vergleich zu Ringer-Laktat-Lösung mit einer höheren Rate an akutem Nierenversagen und Nierenersatztherapie gerechnet werden; diese Toxizität ist dosisabhängig (Brunkhorst et al. 2008). Die Sepsis-Leitlinie (Reinhart et al. 2010) kann den Einsatz von niedermolekularen HAES-Lösungen (z. B. HAES 10 200/0,6) bei schwerer Sepsis und septischem Schock nicht empfehlen (Empfehlungsgrad E, Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Gelatinelösungen. Verwendet werden Oxypolygelatine, modifizierte Gelatine und harnstoffvernetzte Gelatine. Sie werden aufgrund ihrer verhältnismäßig niedrigen Molmassen relativ rasch renal eliminiert und steigern die Diurese, sind fast isoonkotisch zu Plasma und bewirken deswegen trotz des hohen Wasserbindungsvermögens keine Volumenexpansion. Zur Erzielung und zum Erhalt einer Normovolämie muss daher beim Einsatz von Gelatinepräparaten im Vergleich zu Dextran- und HES-Lösungen primär höher dosiert und häufiger nachinfundiert werden.

Die Sepsis-Leitlinie (Reinhart et al. 2010) kann den Einsatz von künstlichen kolloidalen Lösungen bei schwerer Sepsis und septischem Schock nicht empfehlen (Empfehlungsgrad E, Evidenzgrad V: Expertenmeinung).

Erythrozytentransfusion und Erythropoetgabe

Erythrozytentransfusion

Kritisch Kranke. Bei kritisch Kranken ist eine mäßige Anämie infolge eines okkulten Blutverlustes und einer supprimierten Erythropoese nicht selten. Übereinstimmung besteht darin, dass Patienten mit akuter Anämie und einem Hämoglobinwert von $\leq 4,3$ mmol/l \triangleq $\leq 7,0$ g/dl und darunter entsprechend den allgemeinen Empfehlungen mit Erythrozytentransfusionen substituiert werden sollten (Werdan et al. 2010a).

Bei **Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock** sollten bei einem Abfall des Hämoglobinwertes unter $4,3$ mmol/l \triangleq $7,0$ g/dl bzw. bei einem Hämatokritwert unter 25% Erythrozytenkonzentrate gegeben und der Hämoglobinwert auf $4,3$ – $5,6$ mmol/l \triangleq $7,0$ – $9,0$ g/dl bzw. der Hämatokritwert $\geq 25\%$ gehalten werden. Insbesondere bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) sollte ein Abfall des Hämatokrits auf Werte unter 30% vermieden werden (Werdan et al. 2010a).

Sepsispatienten. Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock mit einem Hämatokrit $<30\%$ und gleichzeitig einer auf $<70\%$ erniedrigten $S_{cv}O_2$ wird die Gabe von Erythrozy-

tenkonzentraten zur Anhebung des Hämatokrits auf $\geq 30\%$ empfohlen, zumindest in der Frühphase der Sepsis innerhalb der ersten 6 h auf der Notaufnahme (Rivers et al. 2001; Reinhart et al. 2010). Ansonsten gilt die Empfehlung, Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämoglobinwert $<4,3$ mmol/l \triangleq $7,0$ g/dl zu geben und das Hämoglobin auf einen Wert zwischen $4,4$ – $5,6$ mmol/l \triangleq $7,0$ – $9,0$ g/dl anzuheben (Reinhart et al. 2010).

Erythropoetgabe

Die Gabe von Erythropoetin führt zu keiner signifikanten Reduktion des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten. Eine Sterblichkeitsreduktion durch die Gabe von Erythropoetin konnte bislang nur in einer Untergruppe von traumatologischen Intensivpatienten nachgewiesen werden. Nicht empfohlen wird Erythropoetin zur Behandlung der sepsisassoziierten Anämie (Reinhart et al. 2010) und zur Behandlung einer Anämie bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock (Werdan et al. 2010a).

Hyperton-onkotische Lösungen

Der Einsatz hyperton-onkotischer Lösungen (z. B. 7,5%iges NaCl mit isoonkotischer 6%iger HÄS-130/0,4-Lösung) in der Notfallmedizin wird eher kritisch gesehen (Jacob u. Chappell 2010).

6.4.7 Inotrope und vasoaktive Substanzen

! Im Wesentlichen sind es die Katecholamine Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, die Phosphodiesterasehemmer Amrinon, Milrinon und Enoximon sowie das Levosimendan, deren positiv-inotrope und vasoaktive Wirkungen ausgenutzt werden können (Tab. 6.6).

Sie werden eingesetzt, um die Herz-Kreislauf-Schwäche zu kompensieren und damit die Durchblutung sowie die O_2 -Versorgung der Vitalorgane sicherzustellen.

Katecholamine und -derivate

Bei den klinischen Symptomen eines kardiogenen Schocks ist Dobutamin (positiv-inotrope Wirkung, Mittel der ersten Wahl bei akutem Myokardinfarkt; 2 – 20 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$) und ggf. zusätzlich Noradrenalin (positiv-inotrope und vasokonstriktorische Wirkung; $0,05$ – $0,3$ $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$; Werdan et al. 2010a). Es handelt sich dabei um eine symptomatische, nicht um eine kausale Therapie.

Bei vergleichbarer positiv-inotroper Wirkung beeinflussen Katecholamine Herzfrequenz, Blutdruck und Gefäßwiderstand sowie den linksventrikulär-enddiastolischen Füllungsdruck am gesunden Herzen in unterschiedlicher Weise: Adrenalin wirkt am stärksten, Noradrenalin am wenigsten positiv-chronotrop. Vor allem Noradrenalin erhöht den Gefäßwiderstand und damit den Blutdruck; in höheren Konzentrationen tun dies allerdings auch Dopamin und Adrenalin.

Welches Katecholamin?

Zur Behandlung des Schocks sind Katecholamine heutzutage immer noch die inotrop-vasopressorischen Substanzen der Wahl. Eine während der Behandlung mögliche partielle Wirkungsschwächung durch Tachyphylaxie/Toleranzentwicklung kann klinisch durch Dosiserhöhung aufgefangen werden. Die pharmakologischen Eigenschaften der Katecholamine sind ausführlich

■ **Tab. 6.6.** Dosierung inotroper und vasoaktiver Pharmaka beim kardiogenen Schock

Pharmaka	Dosierung
<i>Katecholamine und Katecholaminderivate</i>	
Dobutamin	Beginn mit 2–3 µg/kgKG/min; Dosis-Wirkungs-Beziehung im Bereich 2,5–10 µg/kgKG; zusätzliche Wirkungssteigerung von Dosen >20 µg/kgKG erscheint fraglich
Noradrenalin	i.v.-Infusionen von 0,1–1 µg/kgKG/min: meist effektive Anhebung des MAP (Ausnahme: unkorrigierte Acidose)
Dopamin	5–30–55 µg/kgKG/min: inotrope und vasopressorische Wirkungen; die in niedrigeren Dosierungen postulierte nephroprotektive Wirkung ist eindeutig widerlegt
Adrenalin	0,005–0,02 µg/kgKG/min: überwiegend β-mimetische Wirkung mit Steigerung des HZV 0,03–0,15–0,3–0,5 µg/kgKG/min: mit steigender Konzentration zunehmende Dominanz der α-adrenergen vasokonstriktorischen Effekte
Levosimendan	Loading-Dosis 12–24 µg/kgKG über 10 min vor der üblichen 24 h dauernden Infusion mit 0,05–0,2 µg/kgKG/min
<i>Phosphodiesterase-(PDE)-3-Hemmstoffe^a</i>	
Milrinon	Kontinuierliche Infusion in einer Dosierung von 0,375–0,75 µg/kgKG/min
Enoximon	Kontinuierliche Infusion in einer Dosierung von 1,25–7,5 µg/kgKG/min
Nitroprussidnatrium	Startdosis 0,1 µg/kgKG/min, Steigerung der Dosis – z. B. alle 2–3–5 min – bis 5(10) µg/kgKG/min unter Kontrolle von SVR und MAP

^a Cave: Auf die Bolusgabe von PDE-Hemmern sollte wegen der ausgeprägten Hypotoniegefahr verzichtet werden.

in Werdan et al. (2010a) beschrieben. An dieser Stelle sollen v. a. einige wenige klinische Studien mit Auswirkungen auf die Schockbehandlung beschrieben werden.

■ **Katecholaminmetaanalysen zeigen Übersterblichkeit!** Weder für den kardiogenen noch für den septischen Schock gibt es hinsichtlich einer möglichen Letalitätssenkung evidenzbasierte Daten! Lediglich für die Behandlung der akuten Herzinsuffizienz findet sich in der Literatur eine Metaanalyse, die sich mit der Wirksamkeit von i.v.-applizierbarem, über den adrenergen Signalweg wirksamen inotropen Substanzen – vorwiegend Dobutamin, Dopamin, Dopexamin und PDE-Hemmer – beschäftigt (Thackray et al. 2002). Das Ergebnis der kleinen Studien mit statistischer Aussagekraft (21 Studien mit insgesamt 632 Patienten) ist enttäuschend: Nicht eine Letalitätssenkung, sondern eine im Trend höhere Sterblichkeit wurde bei dem Einsatz der inotropen Substanzen gefunden (Odds-Ratio, OR, 1,50; 95%iges Konfidenzintervall 0,51–3,92). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Metaanalyse, die bei 301 Patienten in 3 Studien Dobutamin gegen Placebo verglichen hat (Delaney et al. 2010): Die Dobutamingruppe zeigt eine um 82% höhere Sterblichkeit als die Placebogruppe (OR 1,82; 95%iges Konfidenzintervall 1,06–3,12).

! Cave

Wegen der potenziell unerwünschten und gefährlichen Nebenwirkungen der Katecholamintherapie – wie die Inflammationsinduktion sowohl systemisch als auch im Herzen selbst – sollte man beim Einsatz von Katecholaminen im Schock eher zurückhaltend sein.

■ **SOAP-Studie: Übersterblichkeit durch Dopamin und Adrenalin!** Hinsichtlich des ernst zu nehmenden Risikopotenzials scheint es bei den einzelnen Katecholaminen Unterschiede zu geben: In einer europäischen Studie (Sakr et al. 2006) zeigten mit Dopamin oder Adrenalin behandelte Patienten sogar eine Übersterblichkeit, nicht aber die mit Dobutamin oder Noradrenalin behandelten.

■ **CATS-Studie: »Ehrenrettung« für Adrenalin!** Allerdings scheint Adrenalin zumindest bei septischem Schock der Kombination von Dobutamin und Noradrenalin ebenbürtig zu sein (Annane et al. 2007).

■ **SOAP-II-Studie: Direkter Vergleich von Dopamin und Noradrenalin favorisiert Noradrenalin, vor allem bei kardiogenem Schock!** Bei der Suche nach dem »richtigen« Vasopressor wurde in der prospektiven SOAP-II-Studie (De Backer et al. 2010) bei 1679 Intensivpatienten im Schock (62% septischer Schock, 17% kardiogener Schock, 16% hypovolämischer Schock) die Wirksamkeit von Dopamin und Noradrenalin als initialer Vasopressor verglichen. 858 Patienten wurden primär mit Dopamin und 821 mit Noradrenalin behandelt, wobei das Studienprotokoll bei Überschreiten einer Dopamindosis von 20 µg/kgKG/min bzw. einer Noradrenalin-Dosis von 0,19 µg/kgKG/min die zusätzliche Gabe (»open label«) von Noradrenalin, Adrenalin oder Vasopressin gestattete. Bezüglich des primären Studienendpunktes – 28-Tage-Letalität – fand sich kein signifikanter Unterschied (■ Tab. 6.7). Unter Dopamin wurden jedoch signifikant häufiger Arrhythmien verzeichnet (■ Tab. 6.7), und auch die Herzfrequenz über die ersten Tage war signifikant höher als unter Noradrenalin (De Backer et al. 2010), bekanntermaßen ein prognostisch ungünstiges Zeichen. In der prospektiv festgelegten Subgruppenanalyse der SOAP-II-Studie fand sich bei den Patienten mit kardiogenem Schock sogar ein signifikanter Überlebensvorteil der mit Noradrenalin behandelten Patienten (■ Abb. 6.17).

■ **Dopamin in »Nierendosis« ist nicht zu empfehlen!** In mehreren kontrollierten Studien (Übersicht in Werdan et al. 2010a) konnte durch Dopamin in »Nierendosis« (0,5–2–3 µg/kgKG/min) keinerlei nephroprotektiver Effekt und auch keine Prognoseverbesserung dokumentiert werden. Der routinemäßige Einsatz von niedrig dosiertem Dopamin zur Nephroprotektion bei Schock-, MODS- und Sepsispatienten kann demzufolge nicht empfohlen werden.

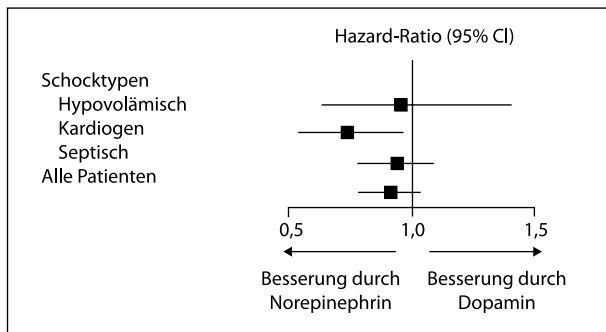


Abb. 6.17. SOAP-II-Studie: 28-Tage-Überleben in Schock-Subgruppen. Beim Vergleich von Noradrenalin mit Dopamin bei Intensivpatienten mit Schock fand sich in der prospektiv festgelegten Subgruppenanalyse ein signifikanter Überlebensvorteil »nur« bei den Patienten mit kardiogenem Schock. (Aus De Backer et al. 2010)

Aus der Studienlage folgern die Schock-Leitlinien (Reinhart et al. 2010; Werdan et al. 2010a):

- Dobutamin ist das Inotropikum der Wahl bei Schock!
- Noradrenalin ist der inotrope Vasopressor der Wahl bei Schock, bei herzchirurgischen Patienten kommt auch Adrenalin zum Einsatz!
- Der Einsatz von Dopamin im Schock wird nicht mehr empfohlen!

Levosimendan

Levosimendan (in Deutschland nicht zugelassen) wirkt als Kalzium-Sensitizer positiv-inotrop und senkt infolge einer K⁺-Kanal vermittelten Vasodilatation den Blutdruck.

Da die Wirkung von Levosimendan nicht so rasch eintritt wie bei Katecholaminen, kann die Gabe einer »Loading-Dose« (■ Tab. 6.6) versucht werden. Der bei einigen Patienten zu beobachtende Druckabfall nach Bolusgabe lässt sich durch Steigerung der Vasopressordosis und durch Volumengabe auffangen. Von Vorteil dürfte neben der geringeren Arrhythmieeigung die lang anhaltende Wirkung nach einer einmaligen 24-h-Infusion als Folge der Bildung aktiver Metaboliten mit langer Halbwertszeit sein. Bei

Tab. 6.7. Primäre^a und sekundäre Endpunkte der SOAP-II-Studie: Dopamin vs. Noradrenalin im Schock. (Nach De Backer et al. 2010)

	[%]	OR	p
<i>Letalität: Dopamin vs. Noradrenalin</i>			
28 Tage	52,5 vs. 48,5	1,17 (0,97–1,42)	0,1
ICU	50,2 vs. 45,9	1,19 (0,98–1,44)	0,1
12 Monate	52,5 vs. 48,5	1,15 (0,91–1,46)	0,34
<i>Arrhythmien: Dopamin vs. Noradrenalin</i>			
Gesamt	24,1 vs. 12,4		<0,001
Vorhofflimmern	20,5 vs. 11,0		
Kammertachykardien	2,4 vs. 1,0		
Kammerflimmern	1,2 vs. 0,5		

ICU »intensive care unit«.

^a In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden 1652 Patienten entweder mit Dopamin oder mit Noradrenalin als primärem Vasopressor behandelt. Weitere Erläuterungen s. Text.

mit Dobutamin, Noradrenalin und IABP nicht ausreichend hämodynamisch stabilisierbaren Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock lässt sich durch Levosimendan dennoch ein HI-Anstieg und der erwünschte Abfall des erhöhten SVR bei nichtsignifikant verändertem Blutdruck beobachten; der C_{pi} steigt dabei (Russ et al. 2007). Ein HI-Anstieg nach Levosimendangabe findet sich bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock bereits nach 3 h; dagegen nimmt die Verbesserung der Herzleistung durch die IABP-Implantation längere Zeit in Anspruch (Christoph et al. 2007). Die europäischen Leitlinien zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz (Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology 2005) bewerten Levosimendan mit einer Klasse-IIa-Empfehlung.

Studiendaten bei akuter Herzinsuffizienz. Die viel diskutierte SURVIVE-Studie, die größte der Levosimendan-Studien bei akuter dekompensierter Herzinsuffizienz mit 1327 Patienten, konnte zwar initial einen stärkeren Abfall des kardialen Schädigungsmarkers BNP aufzeigen, ein Überlebensvorteil im Vergleich zu Dobutamin ließ sich jedoch nicht belegen (Mebazaa et al. 2007). Eine Metaanalyse mit 3650 Patienten aus 19 Studien (Delaney et al. 2010) zeigt eine Verbesserung der Hämodynamik durch Levosimendan; im Vergleich zu Placebo lag die Letalität in der Levosimendangruppe nicht signifikant um 17% niedriger (OR 0,83; 95%iges Konfidenzintervall 0,62–1,10; p=0,20; 1578 Patienten) und im Vergleich zu Dobutamin signifikant um 25% niedriger (OR 0,75; 95%iges Konfidenzintervall 0,61–0,92; p=0,005; 1979 Patienten).

Studiendaten bei kardiogenem Schock. In einer kontrollierten randomisierten Studie mit Levosimendan vs. Enoximon bei 32 Patienten im katecholaminrefraktären infarktbedingten kardiogenen Schock lag die Letalität in der Levosimendangruppe (31%) signifikant (p=0,023) niedriger als in der Enoximongruppe (63%) (Fuhrmann et al. 2008). Diese Studie war aufgrund der Überlegenheit des Levosimendan aus ethischen Überlegungen vorzeitig abgebrochen worden. Bemerkenswert war in dieser Studie, dass alle 4 Todesfälle infolge eines Multiorgan dysfunktionssyndroms (MODS) ausschließlich in der Enoximongruppe auftraten.

Phosphodiesterasehemmstoffe

- Insbesondere bei kardiogenem Schock nach Herzoperationen scheinen sich PDE-Hemmstoffe als Katecholaminbegleittherapie zu bewähren (Müller-Werdan u. Werdan 2005; Werdan et al. 2010a)

Der Einsatz von PDE-Hemmern sollte bei mit β-Blockern vorbehandelten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und akuter kardialer Dekompensation erwogen werden. Bei diesen Patienten sind die über den myokardialen β-Adrenozeptor angreifenden Katecholamine infolge der mit β-Blockern besetzten Rezeptoren in ihrer inotropen Wirkung abgeschwächt, bei Vorbehandlung mit Carvedilol stärker als bei Metoprolol. Phosphodiesterasehemmer wie Enoximon behalten dagegen ihre Wirkung bei (Mitra et al. 2002). Bei mit β-Blockern vorbehandelten Patienten geben die europäischen Leitlinien zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz (Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology 2005) den PDE-Hemmern eine Klasse-IIa-Empfehlung, ansonsten nur eine Klasse-IIb-Empfehlung. Lediglich bei Patienten mit akuter nichtischämischer Herzinsuffizienz, nicht jedoch im Gesamtkollektiv konnte der PDE-Hemmer Mil-

rinon in einer randomisierten Studie eine Letalitätssenkung erzielen; bei Patienten mit akuter ischämischer Herzinsuffizienz muss dagegen sogar eine Letalitätserhöhung erwartet werden (Cuffe et al. 2002).

Digitalis

Als Inotropikum spielt Digitalis bei Sinusrhythmus in der Therapie des kardiogenen Schocks keine Rolle mehr. Bei tachykardem Vorhofflimmern und Vorhofflattern wird im Falle des medikamentösen Vorgehens dem Amiodaron gegenüber Digitalis der Vorzug gegeben (Werdan et al. 2010a).

Nitroglyzerin und Nitroprussidnatrium

Zur Senkung der Vor- und Nachlast dienen bei akutem Herzinfarkt in erster Linie Nitroglyzerin sowie in zweiter Linie Nitroprussidnatrium (NPN). Nitroglyzerin wird in einer Infusionsdosierung von 0,3–0,5–4 µg/kgKG/min gegeben. Die Nitroprussidnatriuminfusion – bevorzugt eingesetzt bei infarktbedingtem kardiogenen Schock (Werdan et al. 2010a) – wird mit 0,3 µg/kgKG/min begonnen und bis zum maximal erwünschten Effekt alle 2 min bis zu einer Dosis von 1–6 µg/kgKG/min gesteigert; NPN kann mit positiv-inotropen Pharmaka kombiniert werden.

Nesiritide

Nesiritide, das endogene BNP (in Deutschland nicht zugelassen), senkt bei dekompensierter Herzinsuffizienz den Pulmonarkapillardruck rascher und effektiver als Nitroglyzerin. Für den kardiogenen Schock liegen bisher keine Erfahrungen vor (Werdan et al. 2010a).

Vasopressin

Arginin-Vasopressin (Kreutziger et al. 2010) wird im Hypophysenhinterlappen gespeichert und von dort durch verschiedene Reize wie verminderte Vorhoffüllung, erniedrigter arterieller Blutdruck und hohe Angiotensinpiegel in das Gefäßsystem sezerniert. Vasopressin stimuliert vaskuläre V_{1a}-Rezeptoren und führt über die Aktivierung von Phospholipase C und Erhöhung der intraarteriellen Kalziumkonzentration zu einer arteriellen Vasokonstriktion. Dieser Mechanismus scheint auch während Hypoxie, Acidose oder der Sepsis nicht abgeschwächt zu sein, sodass die Wirkung von Vasopressin erhalten bleibt.

- Vasopressin bei kardiopulmonaler Reanimation: ► Abschn. 6.4.2.
- Hämorrhagischer Schock: Für den frühen Einsatz bei unkontrollierter abdomineller Blutung gibt es tierexperimentelle Daten.
- Septischer Schock: Die routinemäßige Anwendung von Vasopressin kann nicht empfohlen werden (Reinhart et al. 2010).
- Infarktbedingter kardiogener Schock: Nach derzeitiger Datenlage gibt es für den Einsatz von Vasopressin keine ausreichende Evidenz (Werdan et al. 2010a).

6.4.8 Optimierung des Intravasalvolumens

Der kardiogene Schock führt häufig zu Lungenstauung/Lungenödem sowie zum prärenalen Nierenversagen und damit zur Oligurie. Neben der Kreislaufstabilisierung können Diuretika und Hämofiltration erforderlich werden.

6.4.9 Neue medikamentöse Therapieansätze zur Schockbehandlung

Neue Therapieansätze fokussieren v. a. auf die Dämpfung der überschießenden Inflammation im Schock durch Begrenzung der inflammatorisch wirksamen Katecholamingabe auf das unbedingt Notwendige sowie auf den Einsatz antiinflammatorischer Substanzen.

Hemmer der Stickstoffmonoxidsynthase

Das im Schock via Induktion der iNOS überschießend produzierte NO zeigt neben seinen erwünschten Wirkungen im Rahmen der Infektabwehr unerwünschte deletäre Effekte (► Abschn. 6.2.6). Insofern erscheint die Blockade der überschießenden NO-Produktion mithilfe eines iNOS-Hemmers (Argininanaloga wie L-NAME) sinnvoll. Klinische Ergebnisse zu diesem Therapieprinzip liegen für den septischen und den kardiogenen Schock vor.

Septischer Schock. Eine große kontrollierte Studie (Lopez et al. 2004) mit einem nichtselektiven NOS-Inhibitor konnte bei Patienten im septischen Schock keinen Überlebensvorteil, wohl aber ungünstige, potenziell letale Wirkungen wie Druckerhöhungen im kleinen Kreislauf nachweisen.

Kardiogener Schock. Der Einsatz des nichtselektiven NOS-Hemmers (L-NG-Monomethyl-Arginin, L-NMMA) bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock zeigte in der TRIUMPH-Studie (398 Patienten) weder eine Senkung der 30-Tage-Letalität noch der 6-Monate-Sterblichkeit noch des Schockschweregrades (TRIUMPH Investigators 2007).

Toxin-, Mediator- sowie insbesondere Zytokinblockade und Zytokinelimination

Septischer Schock. Bei septischem Schock lässt sich die überschießende Entzündungsreaktion nicht durch eine punktuelle Blockade und Elimination eines einzelnen Toxins (z. B. Endotoxin) oder Mediators stoppen. In zahlreichen kontrollierten Studien mit Endotoxinantikörpern und Endotoxinadsorption, TNF-Antikörpern und löslichen TNF-Rezeptoren, IL-1-Rezeptorantagonist, Plättchen-aktiverender-Faktor-Antagonist und weiteren Substanzen dieser Art konnte die Letalität nicht gesenkt werden (Reinhart et al. 2010).

Kardiogener Schock. Ob im kardiogenen Schock eine Blockade des TNF-α mit Antikörpern oder löslichen Rezeptoren eine günstige Wirkung zeigt, ist nicht untersucht; bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz war dieser Therapieansatz jedoch nicht erfolgreich (Übersicht in Rauchhaus u. Müller-Werdan 2001).

Komplementaktivierung/-inhibierung

Die Ischämie-Reperfusionsschäden bei kardiogenem Schock führen zur Aktivierung sowohl des klassischen als auch des alternativen Weges der Komplementkaskade. Inflammation, Nekrose und Apoptose sind die Folgen dieser Komplementaktivierung. Überzeugende klinische Erfolge einer Komplementblockade bei Schock liegen nicht vor.

Statine

Statine wirken nicht nur cholesterinsenkend, sie besitzen auch eine antiinflammatorische Wirkung und verbessern bei Patienten

mit Herzerkrankungen auch die eingeschränkte HRV. Eine retrospektive Auswertung von MODS-Patienten (Schmidt et al. 2006) hat gezeigt, dass die mit Statin zur Cholesterinsenkung vor und während des Intensivstationsaufenthalts weiterbehandelten Patienten eine signifikant bessere Überlebenschance hatten als vergleichbar kranke MODS-Patienten ohne Statinmedikation. Obwohl (noch?) nicht Leitlinienempfehlung, ist bei Patienten mit septischem und nichtseptischem MODS die Fortführung einer vorbestehenden Statinmedikation auch in der MODS-Krankheitsphase zu überlegen.

β-Blocker

Tierexperimentelle Untersuchungen berichten bei septischem Schock über eine letalitätssenkende Wirkung (Suzuki et al. 2005) bzw. eine Verbesserung der septischen Kardiomyopathie (Dimopoulos et al. 2008) durch den kurz wirksamen β-Blocker Esmolol.

6.4.10 Gerinnungsaktive Substanzen

Gesicherte Relevanz besitzen diese Substanzen bei kardiogenem und bei septischem Schock.

Kardiogener Schock. Der Einsatz von Thrombolytika und weiteren gerinnungsaktiven Substanzen im kardiogenen Schock wird im ► Abschn. 6.6.1 besprochen.

Septischer Schock. Die enge Verknüpfung von Inflammation und Gerinnung (► Abschn. 6.2.6) bildet die Rationale für Therapieansätze im septischen Schock mit gerinnungsaktiven Substanzen (► Abschn. 6.6.2).

6.4.11 Induzierte milde Hypothermie/«Cooling»

Hämodynamisch stabile Patienten. Die induzierte milde Hypothermie (Absenkung der Körperkerntemperatur auf 32–34°C für mindestens 12–24 h) wird entsprechend den ILCOR-Leitlinien (Dirks u. Baubin 2010) zur Neuroprotektion komatöser Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation empfohlen. Bei den den ILCOR-Empfehlungen zugrunde liegenden Studien waren allerdings hämodynamisch instabile Patienten ausgeschlossen worden, um eine mögliche hypothermiebedingte Verschlimmerung von Kreislaufinstabilität, Hypotension und Rhythmusstörungen auf jeden Fall zu verhindern.

Die **ILCOR-Leitlinie zur kardiopulmonalen Wiederbelebung und kardiovaskulären Notfallmedizin** (Dirks u. Baubin 2010) sieht folgende Indikationen:

- Komatöse erwachsene Patienten mit wiederhergestellter spontaner Zirkulation nach einem Herzstillstand infolge Kammerflimmerns außerhalb des Krankenhauses sollten für 12–24 h Stunden auf 32–34 °C gekühlt werden.
- In ähnlicher Weise könnten Patienten nach einem Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses infolge einer anderen Ursache als Kammerflimmern oder nach einem Herzstillstand im Krankenhaus von der induzierten milden Hypothermie profitieren.

Patienten mit Herzinfarkt und infarktbedingtem kardiogenen Schock. Mit milder Hypothermie lässt sich möglicherweise nicht

nur eine Neuroprotektion, sondern auch eine Myokardprotektion erzielen. Sowohl in vitro als auch tierexperimentell kann milde Hypothermie die myokardiale Kontraktilität steigern (Weisser et al. 2001). Da es unter milder Hypothermie zu einer verlangsamten Relaxation kommt, erscheint die Kontrolle von Herzfrequenz und Herzrhythmus wichtig. Relevante kardiale Nebenwirkungen sind – bei Einhaltung der Zieltemperatur – aus der Anwendung der milden Hypothermie zur Neuroprotektion nicht bekannt. Allerdings liegen derzeit noch keine klinischen Endpunktstudien zum Einsatz von milder Hypothermie im kardiogenen Schock vor. Die Daten zeigen aber, dass bei Patienten, bei denen milde Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation zur Neuroprotektion eingesetzt wird, zumindest keine nachteiligen hämodynamischen Auswirkungen zu befürchten sind (Hodvendes et al. 2007).

Klinische Studien:

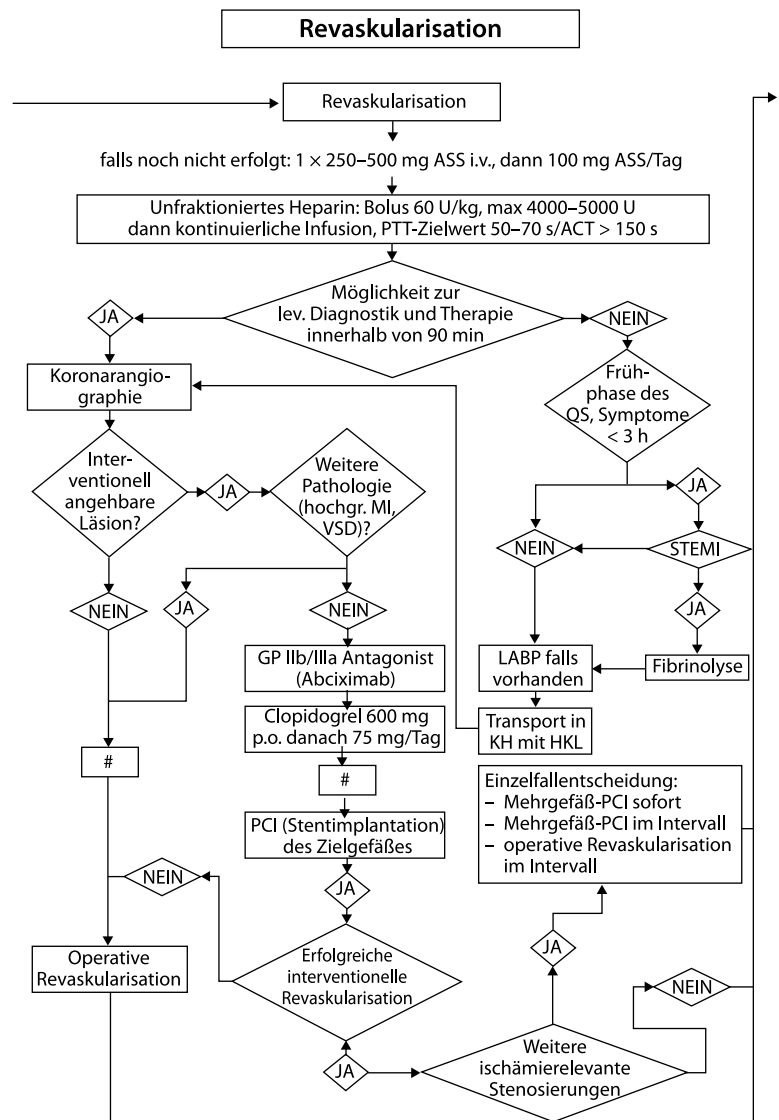
- Die milde Hypothermie bei **Herzinfarktpatienten** mit Herzstillstand und wiederhergestellter spontaner Zirkulation lässt sich bereits vor der PCI initiieren und die Zieltemperatur (32–34 °C) innerhalb von 4 h erreichen, ohne den zeitlichen Ablauf der PCI zu verzögern (Wolfrum et al. 2008). In der monozentrischen Beobachtungsstudie von Wolfrum et al. (2008) mit 33 Patienten kam es im Trend zu vermehrten Blutungs- und Infektionskomplikationen, die 6-Monate-Letalität wurde jedoch tendenziell gesenkt (25 vs. 35%, $p=0,71$), ebenso wie sich der neurologische Status tendenziell verbesserte (»Cerebral Performance Scale 1+2«: 69 vs. 47%, $p=0,30$).
- Eine retrospektive Auswertung zeigt erfreulicherweise ermutigende Ergebnisse (Skulec et al. 2008): von den 56 konsekutiven Patienten hatten 28 einen kardiogenen Schock (Gruppe A), ehe die milde Hypothermie induziert worden war. Die Krankenhaussterblichkeit in der Schockgruppe (Gruppe A) lag erwartungsgemäß hoch bei 57,1% und die der Nicht-Schock-Patienten (Gruppe B) bei 21,4%. Ein günstiges neurologisches Ergebnis fand sich bei 67,9% der Patienten der Gruppe A und bei 82,1% der Gruppe B ($p=0,355$). Die Komplikationsraten der induzierten milden Hypothermie waren in beiden Gruppen vergleichbar.
- In einer prospektiven Studie (Schmidt-Schweda et al. 2004) an 15 Patienten im akuten kardiogenen Schock konnte mittels invasiver Kühlung auf 33°C ein positiver Effekt auf hämodynamische Parameter (signifikante Zunahme des Schlagvolumenindex um 29% und des HI um 21%, Abnahme der Herzfrequenz um 19%) nachgewiesen werden.

Fazit: Die befürchteten hämodynamischen und rhythmologischen Komplikationen der induzierten milden Hypothermie scheinen sich bei Patienten mit IkS nicht zu bewahrheiten. Da die induzierte milde Hypothermie sowohl bei Schock- als auch bei Nicht-Schock-Patienten nach Herzinfarkt ein vergleichbar günstiges neurologisches Ergebnis zu erzielen scheint, sollte auch bei reanimierten Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock die induzierte milde Hypothermie eingesetzt werden.

Septischer Schock. Beim septischen Schock wird der Einsatz der induzierten milden Hypothermie skeptisch betrachtet. Die Leitlinien (Reinhart et al. 2010) nehmen dazu nicht Stellung.

6.4 · Therapieprinzipien bei Schock

■ **Abb. 6.18.** Leitlinien-Algorithmus »Revaskularisation bei infarktbedingtem kardiogenem Schock«. ACT aktivierte »Clotting-Zeit«; ASS Azetylsalicylsäure; GP IIb/IIIa Glykoprotein IIb/IIIa; HKL Herzkatheterlabor; KH Krankenhaus; MI Mitralinsuffizienz; PCI perkutane Koronarintervention; VSD Ventrikelseptumdefekt; # für die Insertion der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) gibt es derzeit keine ausreichende Evidenz für den Einsatz bei mit PCI oder ACB behandelten Patienten; bei mit Fibrinolyse behandelten Patienten sollte die IABP angewendet werden (Tab. 6.13). (Aus Werdan et al. 2010a)



6.4.12 Pharmakotherapie des kritisch Kranken

Die Pharmakologie der auf der Intensivstation eingesetzten Arzneimittel ist in der Regel an gesunden Probanden und Patienten mit stabilen chronischen Erkrankungen ermittelt worden.

! Cave

Schock, (Multi-)Organversagen und Sepsis des schwerkranken Intensivpatienten können Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der häufig notwendigen medikamentösen Polypragmasie inter- und sogar intraindividuell während des Krankheitsverlaufs in einer oft noch nicht überschaubaren Weise beeinflussen. So sollte z. B. beim infarktbedingtem kardiogenem Schock auf subkutane Arzneimittelapplikationen wegen der schockbedingten nicht vorhersagbaren Resorption verzichtet werden (Werdan et al. 2010a).

Der intensivmedizinisch Tätige benötigt deshalb einen hohen Grad an Wachsamkeit, um bekannte und unbekannte, potenziell gefährliche Nebenwirkungen sowie Interaktionen möglichst

frühzeitig zu erkennen, Schaden vom Patienten abzuwenden und den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

6.4.13 Perkutane Koronarintervention

Die perkutane Koronarintervention ist beim infarktbedingten kardiogenen Schock die entscheidende Therapie, die frühestmöglich durchgeführt werden muss (► Abschn. 6.6.1, ■ Abb. 6.18, ■ Tab. 6.8).

6.4.14 Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme

Die mechanischen Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock reichen von der CPR (► Abschn. 6.4.2) über die Wiederherstellung einer suffizienten Koronarperfusion bis hin zu mehr oder weniger komplexen Kreislaufunterstützungssystemen (► Übersicht 6.5).

Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme finden beim akuten Herzstillstand, im kardiogenen Schock und bei der Hoch-

Tab. 6.8. Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Frühestmögliche Koronarperfusion und Begleittherapie mit gerinnungsaktiven Substanzen. (Nach Werdan et al. 2010a)

Frühestmögliche Koronarperfusion

↑↑	Revaskularisation/PCI Unabhängig vom Zeitpunkt des auslösenden Infarkts: möglichst frühzeitige Revaskularisation des verschlossenen/stenosierten Koronargefäßes – in der Regel mittels PCI – bei initialem Schockgeschehen PCI <2 h seit erstem Arztkontakt sowie bei Auftreten des Schocks mit zeitlicher Latenz zum akuten Infarktgeschehen: frühestmöglich invasive Diagnostik und ggf. Revaskularisation
↑	Intrakoronares Stenting sollte bevorzugt werden
↑↑	Revaskularisation bei komplexer KHK und nach erfolgloser PCI Auch bei linkskoronarer Hauptstammstenose und/oder koronarer 3-Gefäß-Erkrankung unverzüglich, wenn auch häufig erschwerte Revaskularisation anstreben, in Absprache mit Kardiologen und Herzchirurgen
↔	Ein- vs. Mehrgefäß-PCI Im Einzelfall kann eine Mehrgefäß-PCI anstelle der Eingefäß-PCI der Infarkt-Koronararterie durchgeführt werden
↑↑	Nicht erfolgreiche PCI Bei Erfolglosigkeit der TVR in Absprache mit Herzchirurgen die Möglichkeit der ACB prüfen
↑↑	PCI beim Diabetiker Auch beim Diabetiker soll eine möglichst frühzeitige Reperfusion – in der Regel mittels PCI – des verschlossenen/stenosierten Koronargefäßes durchgeführt werden, unabhängig vom Zeitpunkt des auslösenden Infarktes
↑	PCI beim Älteren Auch bei Patienten >75 Jahre sollte nach individueller Abwägung eine frühzeitige Revaskularisation erwogen werden
↑	PCI bei Männern und Frauen Trotz deutlich schlechterer Studiendatenlage sollte die PCI auch bei Frauen durchgeführt werden
↑↑	Systemische Fibrinolyse Bei denjenigen Patienten mit STEMI, bei denen eine frühe PCI aus unterschiedlichen Gründen keine Therapieoption darstellt
↑	Systemische Fibrinolyse mit anschließender PCI Bei Patienten mit Erstversorgung <3 h nach Symptombeginn und bei denen eine PCI nicht <90 min begonnen werden kann, sollte eine systemische Fibrinolyse auch vor einer geplanten PCI durchgeführt werden
↑↑	ACB Sofortige ACB erwägen bei: erfolgloser PCI, linkskoronarer Hauptstammstenose, koronarer 3-Gefäß-Erkrankung, begleitender schwerer valvulärer Erkrankung, mechanischen Infarkt-Komplikationen (Ventrikelseptumruptur, hochgradige Mitralinsuffizienz, Papillarmuskelruptur)

Begleittherapie mit gerinnungsaktiven Substanzen

↑↑	ASS Unabhängig von Reperfusionstherapie: Initial-Dosis 250–500 mg i.v., gefolgt von einer Dauertherapie von 100 (75–326 mg) p.o.
↑↑	Clopidogrel bei PCI Loading-Dosis 600 mg, dann 75 mg/Tag sowohl bei Stent-Implantation als auch bei alleiniger Ballonangioplastie; zur Behandlungsdauer und Einsatz bei ACS generell s. die jeweils aktuellen ACS- und PCI-Leitlinien
↑	Abciximab bei PCI Einsatz bei allen Patienten, bei denen innerhalb der nächsten 60–90 min eine PCI geplant ist
↑↑	Antikoagulation Bei allen Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock; Standard ist unfractioniertes Heparin
↑	Heparindosierung Um sich mit der Heparingabe alle therapeutischen Optionen (PCI, ACB, systemische Fibrinolyse, konservative Therapie) offen zu halten: initial i.v.-Bolusgabe von unfractioniertem Heparin (60–70 Einheiten/kgKG, maximal 4.000–5.000 Einheiten, gefolgt von einer Dauerinfusion von 12 Einheiten/kgKG, mit einer aPTT von 50–70 s
↓	Verzicht auf subkutan zu applizierendes Heparin Aufgrund der im infarktbedingten kardiogenen Schock nicht vorhersagbaren subkutanen Resorption sollte bei fehlender Datenlage auf den Einsatz von s.c.-niedermolekularem-Heparin verzichtet werden

↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«).
ACB aortokoronare Bypass-Operation; PCI perkutane Koronarintervention; TVR »target vessel revascularisation«.

Übersicht 6.5. Mechanische Unterstützungssysteme im kardiogenen Schock

- Koronare Perfusionssysteme
 - Koronare Stents
 - Koronarsinusretroperfusionskatheter
- Kreislaufunterstützungssysteme
 - Kardiopulmonale Reanimation und deren Optimierung
 - IABP
 - Perkutaner kardiopulmonaler Bypass
 - Ventrikuläre Unterstützungssysteme

risko-PCI Anwendung. Beim Herzstillstand wird ein komplettes Kreislaufunterstützungssystem benötigt, das in 15 min unter fortlaufender CPR möglichst unter Röntgenkontrolle installiert werden kann. Im kardiogenen Schock ist eine partielle Kreislaufunterstützung mithilfe der IABP für einen Zeitraum bis zu etwa 10 Tagen möglich. Bei der Hochrisiko-PCI kommt die mechanische Kreislaufunterstützung mithilfe der IABP oder des kardiopulmonalen Bypasses je nach Befundkonstellation auf der Standby-Basis im Bedarfsfall oder elektiv vor Beginn der PCI zum Einsatz. Da 90% der akuten Reokklusionen innerhalb der ersten 6 h nach PCI auftreten, sollten diese Verfahren zumindest für diese Zeit sofort verfügbar sein (Werdan et al. 2010a).

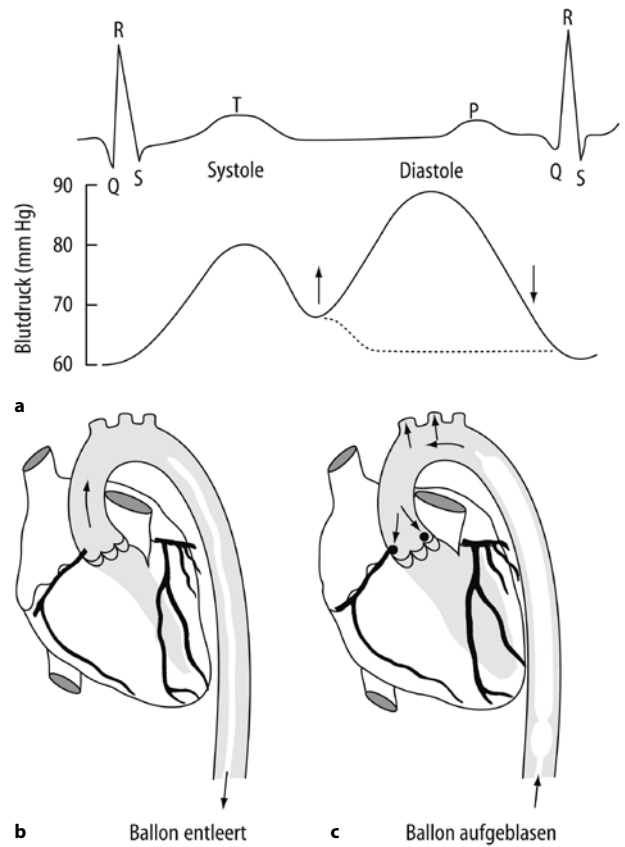
Intraorticale Ballongegenpulsation (IABP)

Methodik, Komplikationen, Kontraindikationen (Werdan et al. 2010b). Ein 8-F-Ballonkatheter von ca. 70 cm Länge (z. B. Ballonlänge 26 cm, Insufflationsvolumen 40 ml) wird perkutan transfemorale über eine Schleuse (z. B. 9 F) eingeführt und so platziert, dass der Ballon in der thorakalen Aorta distal des Abgangs der linken A. subclavia zum Liegen kommt. Mit einem EKG-gesteuerten Augmentierungsmodus von 1:1–1:4 wird der Ballon in der Diastole aufgeblasen (Füllung mit Heliumgas) und am Beginn der Systole abrupt desuffliert (■ Abb. 6.19a–c). Die Komplikationsrate (zumeist Ischämie der unteren Extremität, arterielle Thrombose, Infektion, persistierende inguinale Blutung; bei längerer Anwendung gelegentlich beeinträchtigte Leber- und Nierenfunktion) liegt aktuell bei 2,7% bei einer mittleren Liegezeit von 3 Tagen; eine vorzeitige Beendigung der IABP-Therapie ist bei etwa 2% der Patienten erforderlich.

! Cave

Kontraindikationen zur IABP sind schwere iliofemorale Gefäßveränderungen, Aortendissektion, höhergradige Aortenklappeninsuffizienz und eine Blutungsdiathese.

Wirkprinzip und erzielbare Wirkungen. Durch das streng auf die Diastole beschränkte Aufblasen des Ballons nimmt der Aortendruck phasisch zu (diastolische Augmentierung; »Kamelhöckerform« der Blutdruckkurve; ■ Abb. 6.19a) und bewirkt damit eine Zunahme der Koronarperfusion. Die abrupte Desufflierung des Ballons am Beginn der Systole führt über eine Sogwirkung zur Absenkung des bei Pumpversagen erhöhten diastolischen Ventrikeldrucks (Vorlastsenkung) sowie des systolischen Aortendrucks (Nachlastsenkung) und damit zu einer, allerdings nicht sehr ausgeprägten, Senkung des myokardialen O₂-Verbrauchs.



■ Abb. 6.19a–c. Schema der IABP-Wirkweise

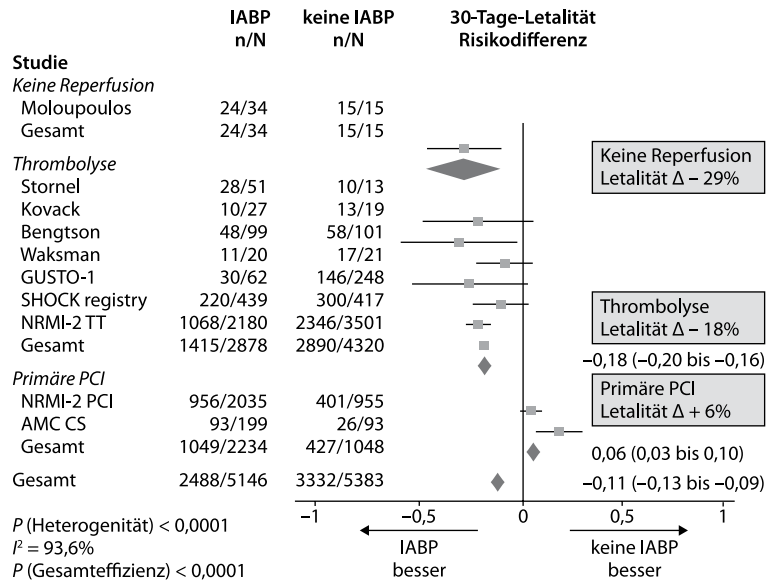
Die **amerikanische STEMI-Leitlinie** (Antman et al. 2008) nennt für den Einsatz der IABP beim Herzinfarkt folgende Indikationen, wobei die Datenlage dazu sehr unbefriedigend ist:

- STEMI-Patienten mit Hypotension (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder 30 mmHg unter dem arteriellen Mitteldruck), die auf andere Interventionen nicht ansprechen (Evidenzgrad I/B);
- STEMI-Patienten mit »Low-output« (Evidenzgrad I/B);
- STEMI-Patienten, bei denen ein bestehender Schock nicht rasch pharmakologisch behoben werden kann (Evidenzgrad I/B);
- bei STEMI-Patienten zusätzlich zur medikamentösen Therapie bei Vorliegen von rezidivierender, ischämiebedingter Angina pectoris und Zeichen der hämodynamischen Instabilität, bei schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion oder bei großem gefährdeten Myokardareal (Evidenzgrad I/C);
- STEMI-Patienten mit therapierefraktären Kammertachykardien zur Reduzierung der bestehenden Myokardischämie (Evidenzgrad IIa/B);
- STEMI-Patienten mit therapierefraktärer Lungenstauung (Evidenzgrad IIb/C).
- STEMI-Patienten mit den mechanischen Infarktcomplicationen »akute Mitralinsuffizienz« und »Ventrikelseptumdefekt« (ohne Empfehlungen-/Evidenzangabe).

Im Benchmark-Register (Cohen et al. 2003; Stone et al. 2003) werden zahlreiche weitere Indikationen ausgewiesen.

Im krassen Widerspruch zur hohen Akzeptanz stehen die Ergebnisse einer Metaanalyse (■ Abb. 6.20; Sjauw et al. 2009a):

■ **Abb. 6.20.** Stellenwert der IABP bei infarktbedingtem kardiogenem Schock – Metaanalyse (9 Kohortenstudien, 9529 Patienten). (Mod. nach Sjauw 2009a)



Mit zwei getrennten Metaanalysen untersuchten die Autoren den Nutzen der IABP bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt (I) und mit infarktbedingtem kardiogenem Schock (II). Die Metaanalyse I enthielt 7 randomisierte Studien (n=1009 Patienten mit STEMI). Der Einsatz der IABP konnte weder die 30-Tage-Überlebensrate noch die linksventrikuläre Auswurfraction verbessern, die IABP war aber mit einer signifikant höheren Rate an Schlaganfällen und Blutungskomplikationen verknüpft. Die Metaanalyse II umfasste 9 Kohorten-Studien mit 10.529 Patienten mit IkS. Die Auswirkungen der IABP waren abhängig von der gewählten Reperfusionstrategie (■ Abb. 6.20): Bei mit Thrombolyse bzw. ohne jegliche Reperfusion therapierten Patienten war die zusätzliche IABP-Behandlung mit einer 18%igen Senkung (95%iges Konfidenzintervall, KI, 16–20%; p < 0,001) bzw. 29%igen Senkung (95%iges KI 12–47%) der Letalität verknüpft. Dagegen zeigten die mit primärer PCI behandelten Patienten bei zusätzlichem IABP-Einsatz innerhalb von 30 Tagen eine 6%ige (95%iges KI 3–10%; p=0,0008) Übersterblichkeit (■ Abb. 6.20). Diese Metaanalyse liefert demnach sehr ernüchternde Informationen zu einem Therapiekonzept, das bisher fast dogmatisch als validiert angesehen worden ist. Im Falle des Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock ist die Datenlage im Sinne der evidenzbasierten Medizin äußerst dürftig. Diese Evidenz reicht eigentlich nicht aus, um den Einsatz der IABP bei Patienten infarktbedingtem kardiogenem Schock mit einer Klasse-I-Empfehlung zu belegen, wie dies die STEMI-Leitlinien sowohl der europäischen (van de Werf 2008) als auch der amerikanischen kardiologischen Gesellschaften (Antman et al. 2008) tun. Hier ist dringend eine prospektive randomisierte, multizentrische kontrollierte Studie mit dem Studienendpunkt »Letalitätssenkung« nötig, die als IABP-SHOCK-II-Studie mit einem geplanten Patienteneinschluss von mehr als 600 Patienten mittlerweile angelaufen ist.

Die kritische Einstellung der Wirksamkeit der IABP bei mit PCI behandelten Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock wird auch durch den randomisierten Vergleich der IABP gestärkt: In der IABP-SHOCK-Studie (Prondzinsky et al. 2010) war die IABP nicht in der Lage (■ Abb. 6.21), Hämodynamik (Herzindex), MODS (APACHE-II-Score) und Inflammation (Interleukin-6) entscheidend zu bessern, lediglich die prognostisch

nicht aussagekräftigen BNP-Spiegel (s. auch ■ Abb. 6.24) waren in der IABP-Gruppe signifikant niedriger (■ Abb. 6.21).

Die deutsch-österreichische Leitlinie zum infarktbedingten kardiogenen Schock (Werdan et al. 2010a) tragen dieser unsicheren Datenlage Rechnung: sie gibt für den Einsatz der IABP bei Fibrinolysebehandlung eine schwache Empfehlung, und im Falle der PCI-Behandlung weist sie darauf hin, dass die Wirksamkeit der IABP nicht gesichert ist (► Abschn. 6.6.1).

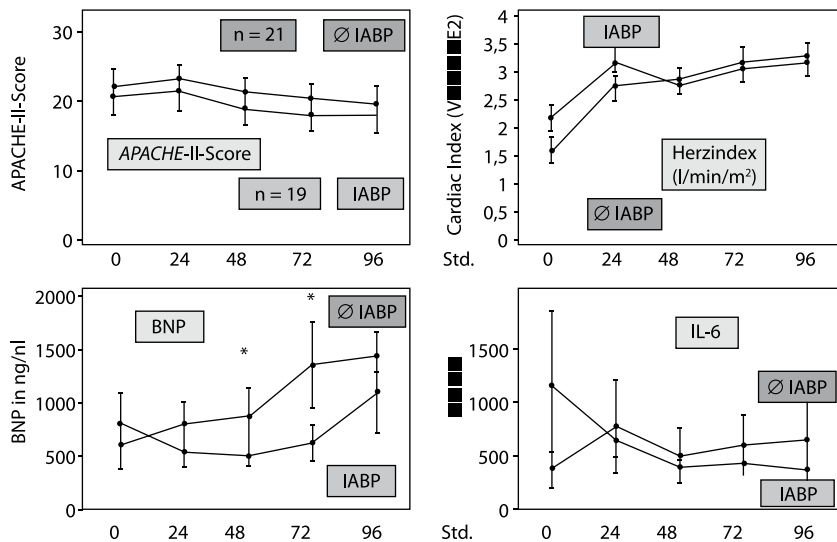
Weitere Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme

Ausführliche Diskussion s. Reynolds u. Hochman (2008) und Werdan et al. (2010a).

Rationale: »Bridge-to-diagnostics«, »Bridge-to-Bridge«, »Bridge-to-recovery« und »Bridge-to-transplantation«

Patienten in kardial lebensbedrohlichen Situationen mit ventrikulärem Pumpversagen können durch perkutan femoral implantierbare extra- oder intrakorporale/-kardiale Systeme (Impella, ECMO, Tandem Heart, LifeBridge) rasch stabilisiert werden (s. unten). Dieser Eingriff ist mit einer geringen Komplikationsrate zu realisieren, etabliert eine optimale Perfusion des Patienten, erlaubt die Durchführung diagnostischer (Grundleiden, Transplantationsabklärung etc.), aber auch therapeutischer Verfahren (PCI, ggf. ACB) und ist kostengünstig (»Bridge-to-diagnostics«, **BTd**). Die Verwendung der passageren Systeme ist auf einen Zeitraum von ca. 1 Woche limitiert, in der eine Erholung der kardialen Funktion erwartet wird. Ist dies nicht der Fall, sollte nach sorgfältiger Abwägung der voraussichtlichen Lebenserwartung und Lebensqualität eine Erweiterung der Therapie im Sinne der chirurgischen Implantation eines kompletten Kunstherzsystems (»Bridge-to-bridge«, **BTB**) oder einer notfallmäßigen Transplantation über die Meldung des Patienten als »High-urgent-Empfänger« beraten werden. Sollte der Patient im Vorfeld der Implantation des passageren Systems reanimiert worden sein, ist ein Aufwachversuch und eine grob-neurologische Abklärung vor der Erweiterung der Therapie unerlässlich.

Intra- oder parakorporale Kunstherzen, die zwar in einer aufwendigen Operation implantiert werden müssen, ermöglichen



■ **Abb. 6.21.** Einfluss der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) auf Hämodynamik, MODS und Inflammation bei infarktbedingtem kardiogenem Schock – prospektive, randomisierte IABP-SHOCK-II-Studie. 40 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock und PCI-Behandlung waren prospektiv für eine zusätzliche Behandlung mit der intraaortalen Ballongegenpulsation randomisiert worden. Serielle Prognoseindikatio-

nen für 19 mit IABP behandelten und 21 ohne IABP behandelten Patienten sind aufgetragen: APACHE-II-Score für den Schweregrad der Erkrankung (MODS), der Herzindex und der Serum-B-Typ-natriuretisches-Peptid (BNP)-Spiegel als Maß für die Herzfunktionseinschränkung und der Interleukin-6 (IL-6)-Serumspiegel als Maß für die schockgetriggerte systemische Entzündungsreaktion; *p < 0,05. (Mod. nach Prondzinsky et al. 2010)

jedoch postoperativ eine lange Verweildauer an der Pumpe und erlauben dem Patienten eine vollständige Mobilisation und Rehabilitation. Kommt es am VAD (»Ventricular Assist Device«) zur weitestgehenden Erholung des Herzmuskels, ist eine Entwöhnung vom Kunstherz und Explantation möglich (»Bridge-to-recovery«, BtR), wie z. B. bei fulminanter Myokarditis. Erholt sich das Herz trotz mechanischer Kreislaufunterstützung nicht, muss der Patient einer Herztransplantation zugeführt werden (»Bridge-to-transplantation«, BtT). Eine Aussage, ob es eine Chance für eine Erholung des Myokards gibt oder der Patient bis zur Transplantation unterstützt werden muss, kann vor Beginn der Therapie zum jetzigen Zeitpunkt nicht gemacht werden.

Linksventrikuläres oder biventrikuläres Unterstützungssystem.

Etwa 20% aller Patienten mit implantiertem LVAD versterben im Rechtsherzversagen. Eine ausreichende Funktion des rechten Herzens ist v. a. in der frühen postoperativen Phase unerlässlich für den erfolgreichen Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems. Es ist daher im Falle von Rechtsherzversagen oder schweren Arrhythmien und konsekutiv schlechter Füllung des LVAD eine biventrikuläre Unterstützung indiziert.

Zeitpunkt der Implantation. Allgemeine, in klinischen Studien verwendete hämodynamische **Richtwerte** für die Implantation von Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen sind:

- Linksatrialer Druck >20 mmHg und entweder
- Herzindex unter 1,8 l/min/m² (in einigen Studien wurden Werte bis 2,2 l/min/m² angegeben) oder
- systolischer arterieller Druck <90 mmHg trotz adäquater konventioneller Therapie wie Inotropika, Vasodilatoren und intraaortaler Ballonpumpe.

Es muss betont werden, dass es sich hier nur um Richtwerte handeln kann. Jedes **Zeichen einer Dysfunktion** von Sekundärör-

ganen sollte zur Implantation führen, ebenso eine nach Einschätzung des behandelnden Arztes bevorstehende erhebliche Progression der Herzinsuffizienz.

Chirurgisch zu implantierende Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme

Verschiedene Gerätesysteme werden erfolgreich für Unterstützung oder Ersatz des Herzens eingesetzt (Werdan et al. 2010a): u. a. **Impella** (seit 2004; Unterstützung, U: linksventrikulär; Zugang, Z: transfemorale; Indikation, I: BtD, BtB; Zulassungsdauer, ZD: 7 Tage; Implementierungsmodus, IM: Durchleuchtung; klinische Erfahrung, kE: n >400); **Novacor** (seit 1984; U: linksventrikulär; Z: thorakal; I: BtT, BtR; ZD: offen; IM: operativ; kE: n >1600); **Heart Mate** (seit 1986; U: linksventrikulär; Z: thorakal; I: BtT, BtR; ZD: offen; IM: operativ; kE: >4100); **Thoratec** (seit 1982; U: alle Optionen; Z: thorakal; I: BtT, BtR; ZD: offen; IM: operativ; kE: n >2800).

Ergebnisse bei Patienten mit kardiogenem Schock. In der Studie von Leshower et al. (Zitat in Werdan et al. 2010a) werden 49 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock beschrieben, bei denen ein LVAD implantiert worden ist. 78% der Patienten konnten erfolgreich transplantiert werden. Dabei waren die VAD im Mittel 6 Tage nach dem Infarkt platziert worden, und die Patienten waren im Mittel 56 Tage hämodynamisch unterstützt worden. Die Krankenhausletalität lag erstaunlicherweise nur bei 33%; 31% mussten zwischenzeitlich dialysiert werden, und die Infektionsrate war relativ hoch. In der Publikation von Tayara et al. (Zitat in Werdan et al. 2010a) ist eine Serie von 18 Patienten mit kardiogenem Schock beschrieben, welche mit ECMO und/oder VAD behandelt und einer Herztransplantation zugeführt worden sind. Die Krankenhausletalität dieser Patienten lag bei 33% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 30%.

■ **Tab. 6.9.** In der Kardiologie und Notfallmedizin minimalinvasiv einsetzbare Systeme zur mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung im kardiogenen Schock. (Aus Werdan et al. 2010a)

Pumpprinzip	Systeme	Vorteile	Nachteile
Gegenpulsation	IABP	Geringer Schleusendiameter (<8F) Lange Pumpdauer (bis zu 14 Tage)	Nur bei Eigenaktionen
Axiale Schraubenpumpen (LVS)	Impella AMED	Flussraten von 2,5–3,3 l/min Schleusen 13F–16F Effektive Reduktion des linksventrikulären Diameters	Hämolysegefahr
Extrakorporale Zentrifugalpumpen ohne Oxygenator (LVS)	TandemHeart	Flussraten bis 4 l/min Effektive Reduktion des linksventrikulären Diameters	Schleusen 16F Transseptale Punktion Gefahr der Dislokation
Extrakorporale Zentrifugalpumpen mit Oxygenator (ECMO)	CPS Medtronic Lifebridge	Unter CPR implantierbar Gasaustausch (Oxygenator)	Schleuse 18F Begrenzte Laufzeit (6 h)

LVS linksventrikuläres Unterstützungssystem; CPS kardiopulmonales Unterstützungssystem; ECMO extrakorporale Membranoxygenierung

Perkutan-interventionell zu implantierende Unterstützungssysteme

Übersicht. Die mechanische Kreislaufunterstützung durch die **IABP** setzt eine messbare Eigenleistung des linken Ventrikels voraus. In Fällen mit hochgradiger Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion oder bei ausgeprägten Herzrhythmusstörungen (schnelles Vorhofflimmern, Kammertachykardien) wird die Effizienz der IABP systemabhängig vermindert. Neuere IABP-Modelle ermöglichen zwar eine Unterstützung bei Tachyarrhythmie bis 150/min. Bei hochgradig gestörter Pumpfunktion sowie im Kreislaufstillstand ist aber eine Kreislaufunterstützung durch andere mechanische Unterstützungssysteme als die IABP erforderlich. Die leistungsfähigen Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme wurden bisher überwiegend chirurgisch implantiert (Werdan et al. 2010a).

In der Kardiologie stehen zur hämodynamischen Stabilisierung im kardiogenen Schock neben der **IABP axiale Schraubenpumpen und extrakorporale Zentrifugalpumpen** zur Verfügung (■ Tab. 6.9). Während die axialen Schraubenpumpen unter Durchleuchtungskontrolle in Seldinger-Technik perkutan von der Leistenarterie aus eingebracht werden, können die extrakorporalen Zentrifugalpumpen und Notfallsysteme ohne Unterbrechung mechanischer Reanimationsmaßnahmen über die Leistengefäße mit dem Patientenkreislauf verbunden werden. Während die IABP das Herz »nur« bei eigener Restfunktion unterstützen kann, vermögen die anderen Systeme temporär eine Augmentation auch bei Stillstand des linken Ventrikels (LVS = Linksherzunterstützungssystem) bzw. im Falle des perkutanen kardiopulmonalen Unterstützungssystems (CPS, extrakorporale Membranoxygenierung = ECMO) oder des portablen Notfallsystems (Lifebridge) eine komplette Übernahme der Herz- und Lungenfunktion zu gewährleisten. Eine Sonderstellung nimmt das TandemHeart ein, das mittels transeptaler Punktion implantiert wird und ein reines Linksherzunterstützungssystem darstellt.

Axiale Schraubenpumpen (Impella)

Axiale Schraubenpumpen (Impella) fördern durch eine Pumpkanüle, vom linken Ventrikel transvalvulär in die Aorta reichend, einen kontinuierlichen Blutstrom, wodurch der linksventrikuläre Druck gesenkt und gleichzeitig der aortale Blutdruck angehoben wird. Der Vorteil der axialen Schraubenpumpe im Vergleich zur IABP ist die Unabhängigkeit von der linksventrikulären Pump-

funktion. Sie kann vorübergehend auch bei komplettem Stillstand einen Restkreislauf etablieren. Ihre Platzierung im linken Ventrikel erfordert in der Regel eine Röntgendurchleuchtung. Auch über den kombinierten Einsatz der IABP und der Impella-Pumpe wurde berichtet.

Extrakorporale Zentrifugalpumpe mit Membranoxygenator (ECMO)

Mobile Assistenzsysteme mit integrierter Zentrifugalpumpe und extrakorporalem Membranoxygenator (ECMO) ermöglichen den Anschluss einer Herz-Lungen-Maschine über eine Kanülierung der Leistengefäße. Dabei wird eine 18F-Kanüle von der V. femoralis bis auf Höhe des rechten Vorhofs vorgeschoben. Eine entsprechende arterielle Kanüle wird über die A. femoralis bis auf Höhe der Aortenbifurkation eingelegt. Dieses auch unter fortgeführter mechanischer Reanimation einbringbare System kann mit Flussraten von 3–5 l/min vorübergehend eine komplette Übernahme der Herz- und Lungenfunktion gewährleisten. Die derzeitigen Notfall-ECMO-Systeme sind auf einem fahrbaren Wagen montiert und daher nur innerhalb spezialisierter Zentren einsetzbar. Als Indikationen gelten neben der CPR auch der refraktäre kardiogene Schock (Combes et al. 2008; Werdan et al. 2010a).

Eine relativ einfache und gut praktikable »künstliche Lunge« mit und ohne Zentrifugalpumpe ist das iLA-System Novalung (Werdan et al. 2010a).

Extrakorporale Zentrifugalpumpe (TandemHeart)

Beim TandemHeart wird im Unterschied zur ECMO die venöse Ansaugkanüle transeptal in den linken Vorhof vorgeschoben. Somit kann durch den Verzicht auf einen externen Membranoxygenator die Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation erheblich reduziert werden. Das arterialisierte Blut wird einer extrakorporalen Pumpe zugeleitet und von dort über die A. femoralis in den Körperkreislauf zurückgepumpt. Die Funktion dieses Systems ist unabhängig von der residualen Pumpleistung des linken Ventrikels, sie wird durch Herzrhythmusstörungen nicht beeinflusst; das Device kann bis zu 4 l/min fördern.

Perkutane Herz-Lungen-Maschine bei kardiopulmonaler Reanimation

Herz-Kreislauf-Wiederbelebung mit perkutaner Herz-Lungen-Maschine. Der Einsatz einer perkutan applizierbaren Herz-Lun-

gen-Maschine (pHLM) bei kardiopulmonaler Reanimation ist kasuistisch mehrfach berichtet worden. Im Jahr 2008 haben Chen et al. nun erstmals wissenschaftlich aufgearbeitete Daten zum Einsatz der pHLM bei In-Hospital-Reanimationen vorgelegt, mit sehr überzeugenden Kurz- und Langzeitergebnissen.

Portables Notfallsystem (LifeBridge). Eine miniaturisierte Form der Herzlungenmaschine stellt das portable Notfallsystem Life-bridge dar, das zum Patienten getragen und ohne Kardiotechniker betrieben werden kann. Durch ein automatisiertes, schnelles Priming kann dieses Notfallsystem innerhalb weniger Minuten mit dem Kreislauf des Patienten verbunden werden. So kann beim akuten Kreislaufstillstand der Patient unter hämodynamisch stabilen Bedingungen in ein kardiologisches Zentrum zur Weiterbehandlung transferiert werden, ehe infolge von Organhypoperfusionen irreversible Folgeschäden auftreten. Die Wirksamkeit des Ansatzes wurde sowohl tierexperimentell auch klinisch-kasuistisch – bei CPR und auch bei Hochrisiko-PCI – beschrieben, sowohl hinsichtlich der Stabilisierung der Makro- als auch der Besserung der Mikrozirkulation (Zusammenfassung in Werdan et al. 2010a).

Metaanalyse: IABP vs. LVAD im kardiogenen Schock. Beim Vergleich IABP vs. LVAD im kardiogenen Schock müssen die Auswirkungen der Systeme auf Hämodynamik und Prognose der Patienten unterschieden werden. Eine aktuelle Metaanalyse (Cheng et al. 2009) liefert dazu wichtige Informationen:

In dieser Metaanalyse sind die Effekte einer perkutanen LVAD-Implantation bei Patienten im kardiogenen Schock mit denen der IABP-Implantation im Hinblick auf Hämodynamik und Letalität verglichen worden (2 Studien: TandemHeart vs. IABP; eine Studie: Impella vs. IABP). Die LVAD-Implantation führte zu einem stärkeren Anstieg des Herzindex (+0,35 l/min/m²) und des mittleren Blutdrucks (+12,8 mmHg) sowie zu einem ausgeprägteren Abfall des Pulmonalkapillardrucks um 5,3 mmHg. Die 30-Tage-Letalität war in beiden Gruppen vergleichbar: RR (»relative risk«) = 1,06 (LVAD vs. IABP). Während die Häufigkeit von Extremitätenischämien nicht signifikant unterschiedlich war, zeigte sich bei den Blutungen ein signifikanter Unterschied, mit einer 2,35fach höheren Blutungsrate bei den mit dem TandemHeart behandelten Patienten. Demzufolge ist zwar die perkutane LVAD-Implantation bei kardiogenem Schock der IABP-Implementierung hämodynamisch überlegen, sie zeigt jedoch keine positiven Auswirkungen auf das 30-Tage-Überleben. Die Daten der Metaanalyse unterstützen demzufolge nicht den Einsatz der perkutanen LVAD bei Patienten mit kardiogenem Schock als Methode der ersten Wahl der mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung.

Leitlinienempfehlungen und Expertenmeinungen

Die **Europäische STEMI-Leitlinie** (van de Werf 2008) empfiehlt den Einsatz von LVAD bei Patienten mit gegenüber der Standardtherapie und der IABP-Implantation therapierefraktärem kardiogenem Schock und als Überbrückung zur Herztransplantation mit einem Empfehlungsgrad IIa und einem Evidenzgrad C. Die Leitlinie betont allerdings auch, dass die Erfahrungen limitiert sind.

Die **deutsch-österreichisches Expertenforum** (Werdan et al. 2010a) sieht derzeit – bei Fehlen überzeugender prognostischer Vorteile – keine ausreichende Evidenz, den Einsatz von LVAD generell für den Patienten mit kardiogenem Schock zu

empfehlen. Vielmehr ist jeweils im Einzelfall zu prüfen, ob eine der oben genannten Bridging-Indikationen für den Einsatz eines VAD zusätzlich zur Standardtherapie gegeben ist.

6.4.15 Stammzellimplantation

Eine Kasuistik berichtet über eine erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit therapieresistentem kardiogenem Schock mit einer intrakoronar applizierten autologen Knochenmarkzelltransplantation (Brehm u. Strauer 2007).

6.5 Multiorgandysfunktionssyndrom

6.5.1 Einführung

Definition

Unter dem Begriff Multiorgandysfunktionssyndrom (»multiple organ dysfunction syndrome«, MODS) werden die komplexen Organfunktionseinschränkungen, -fehlfunktionen und -ausfälle sowie die gestörte Organinteraktion infolge der autonomen Dysfunktion (► Abschn. 6.2.11) zusammengefasst, die infolge eines Schocks, einer Sepsis oder eines systemisch-entzündlichen, nichtinfektiösen Syndroms (SIRS, z. B. Trauma; ► Abschn. 6.2) auftreten können. Dabei sind die Anzahl der betroffenen Organe und das Ausmaß der Funktionseinschränkung sehr variabel.

Das MODS (■ Tab. 6.10) entwickelt sich häufig im Zusammenhang mit einem Schock, einer Sepsis oder eines schweren SIRS (■ Abb. 6.1); im weiteren Verlauf kann dieses Krankheitsbild dominieren. Organbeteiligung, Zahl der betroffenen Organe und Dauer des MODS können erheblich variieren und bestimmen die Prognose.

! Cave

Das erfolgreiche Behandeln eines Schockzustands ist noch keine Garantie für das Überleben des Patienten und für seine Genesung ohne Residualdefekte; das im Rahmen eines Schockgeschehens sich entwickelnde MODS besitzt eine hohe Letalität.

Nach größeren Notfalloperationen muss in ca. 8% der Fälle mit dem Auftreten eines Einorganversagens, in 4% mit einem Zweiorganversagen, in 2% mit einem Dreiorganversagen und in 1% mit einem Vierorganversagen gerechnet werden; Lungen-, Nieren- und Leberversagen sind dabei mit 7–9% etwa gleich häufig.

Die Prognose der Patienten mit MODS ist umso ungünstiger, je mehr Organe geschädigt sind und je länger das Organversagen anhält (Moerer u. Quintel 2009; Kap. 5 in Werdan et al. 2005). Die Sterblichkeit nach 1-, 3- und 7-tägiger Dauer eines Einorganversagens liegt bei 20, 30 bzw. 40%, im Fall eines Zweiorganversagens bei 50, 60 bzw. 70%, und bei einem Dreiorganversagen bei 80, 90 bzw. fast 100%. Die aufgeführten Zahlen gehen auf Untersuchungen zurück, die vor 25 Jahren durchgeführt worden sind. Bei der ungünstigen Prognose des MODS hat sich seit 1973 mit einer berichteten Letalität von 94% bis 1994 mit 60% zwar eine Verbesserung gezeigt, die Sterblichkeit ist jedoch weiterhin sehr hoch und weitgehend unabhängig von der Art des geschädigten Vitalorgans. Ein Lebensalter >65 Jahre erhöht die Letalität auf das Doppelte.

■ **Tab. 6.10.** Formen und diagnostische Kriterien des Multiorgan dysfunktionssyndroms. Übersicht über klinische Zeichen und Laborparameter

Organ	Dysfunktion	Diagnose und Differenzialdiagnose
Lunge	Lungenödem mit erhöhtem Kapillardruck (kardiales Lungenödem, Lungenödem mit erhöhter Kapillarpermeabilität) ALI: $p_aO_2/F_iO_2 < 300$ mmHg ARDS: $p_aO_2/F_iO_2 < 200$ mmHg	Hypoxämie (p_aO_2 unter der Altersnorm bei Atmung von Raumluft), pathologisch-radiologischer Befund im Thoraxröntgenbild, Respiratortherapie erforderlich
Niere	Prärenales Nierenversagen, akute Tubulusnekrose	Anstieg des Serumkreatinins > 265 $\mu\text{mol/l}$, Urinausscheidung < 20 ml/h, Kreatininclearance < 15 ml/min $\times 1,73$ m ² trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt, Nierenersatzverfahren erforderlich
Gehirn	Enzephalopathie: ischämisch, septisch, hepatisch; Rindennekrose	Neurologischer Status, CCT, EEG, Glasgow-Koma-Skala, Ammoniak
Peripheres Nervensystem, Skelettmuskel	Polyneuropathie des Schwerstkranken, Myopathie des Schwerstkranken	Neurologischer Status, EMG, Muskelbiopsie, Glasgow-Koma-Skala
Herz	Myokardischämie, septische Kardiomyopathie, Myokarddepression bei SIRS (SIRS-Kardiomyopathie), supraventrikuläre und ventrikuläre, bradykarde und tachykarde Arrhythmien	Blutdruckmessung, PAK, PiCCO; Herzindex, linksventrikulärer Schlagarbeitsindex, Cardiac power output, Cardiac power index
Kreislauf	Sepsis, Anaphylaxie	SVR
Gastrointestinaltrakt	Bakterielle bzw. Endotoxintranslokation, Ileus, submuköse Darmblutung, erosive Gastritis, Stressulkus, akalkulöse Cholezystitis, Pankreatitis, »Schockpankreas«	Enzymdiagnostik, Endoskopie, Sonographie, CT
Leber	Ischämische Hepatitis, intrahepatische Cholestase, »Schockleber«	Anstieg Serumbilirubin > 34 $\mu\text{mol/l}$, Erhöhung Transaminasen > 2 -Faches der Norm
Gerinnungssystem	DIC, Verdünnungsthorbozytopenie	Abfall der Thrombozytenzahl (Thrombopenie und rascher Abfall um $150.000/\text{mm}^3$), Abfall der Fibrinogenkonzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um $1,5$ g/l), mindestens 2 pathologische plasmatische Gerinnungstests (Quick-Wert, PTT, Faktor II, V oder X)
Immunsystem	Suppression der lokalen Darmimmunbarriere, Störung der zellulären Immunantwort (sekundäres Antikörpermangelsyndrom), Immunparalyse	Immunglobuline, Differenzialblutbild, monozytäre HLA-DR-Expression
Stoffwechsel	Zu niedriges Sauerstoffangebot, gehemmter zellulärer Sauerstoffverbrauch, Proteolyse, Lipolyse, Hyperglykämie: gestörte Glukoseaufnahme und -verwertung	Blutzucker, Blutfette
Endokriniem	Gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse; relative Nebennierenrindeninsuffizienz	ACTH-Test zur Objektivierung der relativen Nebennierenrindeninsuffizienz
Organinteraktion	Autonome Dysfunktion (Schmidt et al. 2008)	Herzfrequenzvariabilität

p_aO_2/F_iO_2 pulmonaler Gasaustausch (arterieller Sauerstoffdruck/inspiratorische Sauerstofffraktion).

6.5.2 Schweregradeinteilung durch Score-Systeme

Die Komplexität des MODS macht es verständlicherweise schwierig, den prognosebestimmenden Schweregrad dieses Krankheits-syndroms zu beschreiben. Score-Systeme stellen eine Möglichkeit dazu dar (Kap. 3 in Werdan et al. 2005). Zwei Versuche dieser Art sollen hier vorgestellt werden:

- **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II:** Score für den Schweregrad der Erkrankung und
- **Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA):** Score für das sepsisbezogene Organversagen.

In verschiedenen Bereichen der Medizin werden Score-Systeme seit längerem zur quantitativen Erfassung von Befunden eingesetzt. So dient z. B. die Glasgow-Koma-Skala (■ Tab. 6.11) zur Abschätzung des Schweregrades einer Bewusstseinstörung.

Zielsetzungen

Bei Patienten einer Intensivstation können Score-Systeme eingesetzt werden, um objektive, quantifizierbare Parameter zu gewinnen zur (Kap. 3 in Werdan et al. 2005):

- Schweregradklassifikation (z. B. bei MODS),
- Prognoseeinschätzung,
- Diagnosesicherung (z. B. Sepsis),
- Verlaufsbeurteilung,
- Therapiekontrolle und
- Qualitätskontrolle.

Methodik

Scores versuchen, leicht erfassbare Patientenparameter zu werten. Je »pathologischer« die Ausprägung eines Befundes ist, desto mehr Punkte werden unter der Hypothese vergeben, dass eine stärkere Abweichung von der Norm mit einem höheren Schweregrad und somit einer schlechteren Prognose ein-

■ **Tab. 6.11.** Schweregradklassifizierung des MODS-SOFA-Scores. (Nach Vincent et al. 1996)

Parameter	Punktzahl			
	1	2	3	4
<i>Atmung</i>				
p _a O ₂ /F _i O ₂ [mmHg]	<400	<300	<200 mit Atemunterstützung	<100
<i>Gerinnung</i>				
[Thrombozyten × 10 ³ /mm ³]	<150	<100	<50	<20
<i>Leber</i>				
Bilirubin				
[mg/dl]	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12
[μmol/l]	20–32	33–101	102–204	>204
<i>Herz-Kreislauf-System</i>				
Hypotension	MAP <70 mmHg (volumenreagibel)	Dopamin ≤5 ^a oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin >5 ^a oder Adrenalin ≤0,1 ^a oder Noradrenalin ≤0,1 ^a	Dopamin >5 ^a oder Adrenalin >0,1 ^a oder Noradrenalin >0,1 ^a
<i>Zentralnervensystem</i>				
Glasgow-Koma-Skala ^b	13–14	10–12	6–9	<6
<i>Niere</i>				
Kreatinin				
[mg/dl]	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	>5,0
[μmol/l]	100–170	171–299	300–440	(>440)
Oder Urinfluss [ml/Tag]			<500 ml/Tag	<200 ml/Tag
MODS Multiorgandysfunktionssyndrom; SOFA »sepsis-related organ failure assessment«; MAP mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg], errechenbar aus: (systolischer Blutdruck [mmHg] + 2 × diastolischer Blutdruck [mmHg]) : 3.				
^a Für >1 h Dosierung [μg/kgKG/min].				
^b Berechnung der Glasgow-Koma-Skala: Summe der Punkte aus: Augen öffnen: 4 (spontan), 3 (bei Aufforderung), 2 (bei Schmerz), 1 (nicht); beste motorische Antwort: 6 (gezielt nach Aufforderung), 5 (gezielt nach Schmerz), 4 (ungezielt nach Schmerz), 3 (Beugemechanismen), 2 (Streckmechanismen), 1 (keine); verbale Antwort: 5 (orientiert), 4 (verwirrt), 3 (inadäquat), 2 (unverständlich), 1 (keine).				

hergeht (■ Abb. 6.22). Hier gehen folgende Parametergruppen ein:

- Abweichung physiologisch-biochemischer Befunde und Kenngrößen,
- Vorhandensein und Ausmaß morphologischer Läsionen,
- Komplexität und Aggressivität der notwendigen Therapie-maßnahmen sowie
- Auftreten von Komplikationen.

Zusätzlich werden in einigen Scores auch Daten wie Alter oder Vorerkrankungen herangezogen. Aufgrund der unterschiedlichen Auswahl und Wertung von Patientenparametern können die einzelnen Scores z. B. als MOV-Score (u. a. APACHE II, III, SAPS II, HIS) oder als Sepsis-Score (z. B. nach Elebute u. Stoner) klassifiziert werden (Kap. 3 in Werdan et al. 2005).

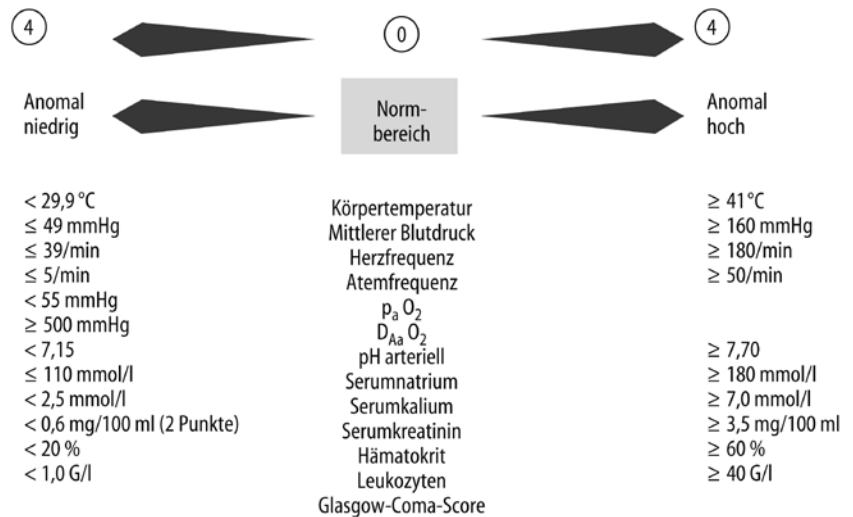
Scores (wie der Schweregrad-der-Erkrankung-Score APACHE II oder der Sepsis-Score nach Elebute u. Stoner) sind einerseits bereits in Patientendaten-Managementsystemen integriert (APACHE-II-, SAPS-II-, SOFA-Score) und können andererseits auch am Patientenbett innerhalb von 5–10 min mit einem auf einem Mikrocomputer installierten Programm einfach bestimmt und dokumentiert werden. Fortentwicklungen mit noch besserer prognostischer Aussagekraft wie der MPM-Score, der APACHE-III-Score und das Supportsystem bedürfen noch der Praktikabilitätsumsetzung und haben noch keine sehr weite Verbreitung.

Score-Höhe

Bei dem APACHE-II-Score (■ Abb. 6.22) korreliert die Score-Höhe mit der Letalität, und zwar sowohl des Gesamtkollektivs kritisch Kranker als auch bestimmter Subkollektive (z. B. Patienten mit Sepsis). Ein mögliches Problem bei der Anwendung von Score-Systemen stellt jedoch die Abhängigkeit der Score-Werte von der Grundkrankheit dar.

Die Prognosescores (primär: Vorhersage der 28-Tage-Letalität) basieren überwiegend auf der Score-Erhebung unmittelbar nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation. Mittlerweile ist jedoch auch das serielle Scoring – z. B. die Score-Änderung von Tag 1 nach Tag 5 – für verschiedene Scores (APACHE II, SOFA, SAPS II) akzeptiert, da bekanntermaßen die Prognose des kritisch kranken Intensivpatienten innerhalb der ersten Tage determiniert ist: Überlebende zeigen in den ersten Tagen einen signifikanten Score-Abfall – z. B. um –5,9 APACHE-II-Score-Punkte von Tag 1 nach Tag 5 bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (Werdan et al. 2007) und um –8,6 Punkte bei herzchirurgischen Patienten mit eskalierendem SIRS-Syndrom (Werdan et al. 2008) – wohingegen später Verstorbende in den ersten 4 Krankheitstagen mit ihren Score-Werten auf dem initialen Niveau verbleiben: +0,4 bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock (Werdan et al. 2007) bzw. –1,0 bei herzchirurgischen Patienten mit eskalierendem SIRS (Werdan et al. 2008).

■ **Abb. 6.22.** APACHE-II-Score. Zusätzlich werden berücksichtigt: Alter (maximal 6 Punkte) und Vorerkrankung (maximal 5 Punkte). p_aO_2 arterieller O_2 -Partialdruck; $D_{Ao}O_2$ alveoloarterielle O_2 -Partialdruckdifferenz



Sepsisbezogener Organversagen-Score

Zusätzlich zu den bereits bestehenden Organversagen-Scores wurde von der Europäischen Intensivmedizinischen Gesellschaft der SOFA-Score entwickelt (■ Tab. 6.11). Er erfasst die wichtigsten Organdysfunktionen mit jeweils einem einzelnen Parameter und teilt den Schweregrad der Organdysfunktion entsprechend der Abweichung dieses Parameters von der Norm ein. Der SOFA-Score wird zunehmend bei Nichtsepsispatienten zur Abschätzung des MOV-Schweregrades eingesetzt, auch bei kardiologischen Patienten.

Scoring bei Patienten auf der Coronary Care Unit und nach Herzoperationen

Auch die Prognose von Patienten mit Herzerkrankungen auf einer CCU kann mit Score-Systemen erstellt werden: Die Aussagekraft des initial erhobenen SAPS-II-Scores ist bei CCU-Patienten mindestens so prägnant wie bei Patienten auf einer Intensivstation (Schuster et al. 1997). Dies unterstreicht eindrücklich, dass nicht nur die Schwere der Herzerkrankung, sondern v. a. das daraus resultierende MODS über das Überleben des Herzpatienten entscheidet.

Bei Patienten nach Herzoperationen erlaubt der APACHE-II-Score die Identifizierung der Patienten mit eskalierendem systemischen Inflamationsreaktionssyndrom nach kardiopulmonalem Bypass (eskalierendes CPB-SIRS; ■ Tab. 6.3, Werdan et al. 2008). Es ist charakterisiert durch eine – im Vergleich zum unkomplizierten postoperativen Verlauf – überschießende systemische Entzündungsreaktion infolge des Operationstraumas und des Einsatzes des kardiopulmonalen Bypass, mit hohen TNF- α - und TNF-Rezeptor-, Leukozytenelastase- und Neopterinplasmaspiegeln als Ausdruck einer Leukozyten-/Makrophagenaktivierung, einem sepsisähnlichen MODS mit Myokarddepression und hoher Letalität.

Dieses nur bei wenigen Patienten (<10%) auftretende eskalierende CPB-SIRS kann bereits am ersten postoperativen Tag anhand eines APACHE-II-Scores ≥ 28 identifiziert werden (Werdan et al. 2008). Aufgrund der Ergebnisse von Beobachtungsstudien in den Zeiträumen 1988–1990 und 1996 scheint der Prozentsatz der Patienten mit eskalierendem CPB-SIRS zuzunehmen (2,4 vs. 8,8%), die Letalität aber abzunehmen (76,0 vs. 30,1%).

6.5.3 Multiorgandysfunktions-Syndrom (MODS) des Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock

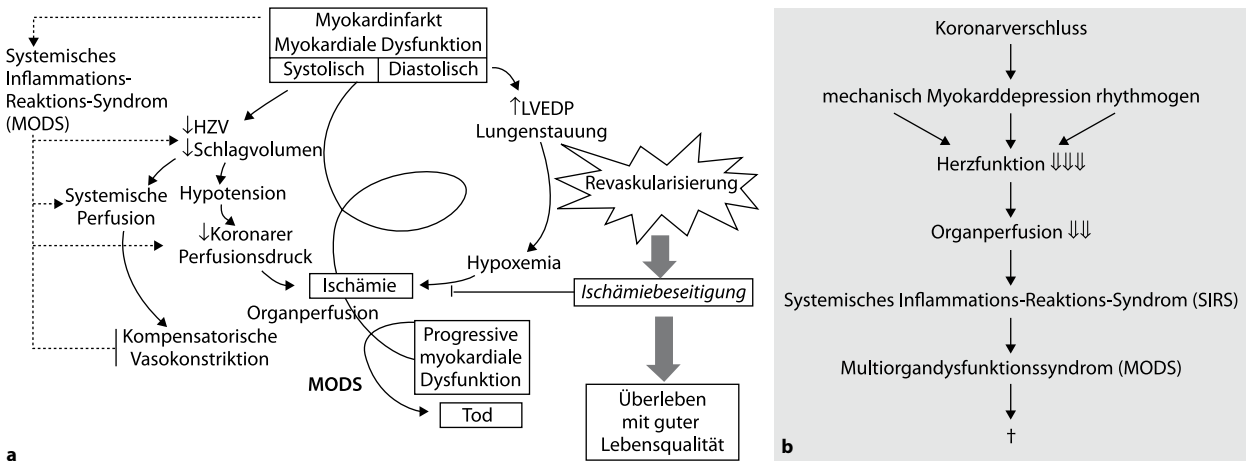
Entwicklung eines MODS beim infarktbedingten kardiogenen Schock ist prognosebestimmend!

Selbstverständlich spielt das **kardiale Versagen** infolge des Verschlusses eines großen Koronargefäßes – initial im Schockgeschehen die auslösende und dominante Rolle. Gelingt es jedoch nicht, den Schockzustand innerhalb der ersten Stunden zu beseitigen, so muss – infolge der drastischen, schockbedingten Einschränkung der Organperfusion – mit dem Auftreten eines deletären systemischen Inflamations-Reaktions-Syndroms (SIRS) und Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) gerechnet werden (■ Tab. 6.4; ■ Abb. 6.23a, b). SIRS und MODS bestimmen dabei entscheidend, ob der Schockpatient überlebt oder nicht, zumindest in gleichem Maße wie die Parameter der Herzfunktionseinschränkung (■ Abb. 6.24; Prondzinsky et al. 2010). Demzufolge hängt die Prognose des mit PCI-behandelten Patienten mit IKS nicht nur von der erfolgreichen Wiedereröffnung des verschlossenen Koronarinferktgefäßes ab, sondern ebenso von einer erfolgreichen Eindämmung der sich rasch entwickelnden systemischen Inflammation bis hin zur Sepsis als auch von der erfolgreichen Prophylaxe und ggf. optimalen intensivmedizinischen Behandlung des sich entwickelnden MODS (► Abschn. 6.6.1; Werdan et al. 2010a).

Entwicklung einer Sepsis bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock

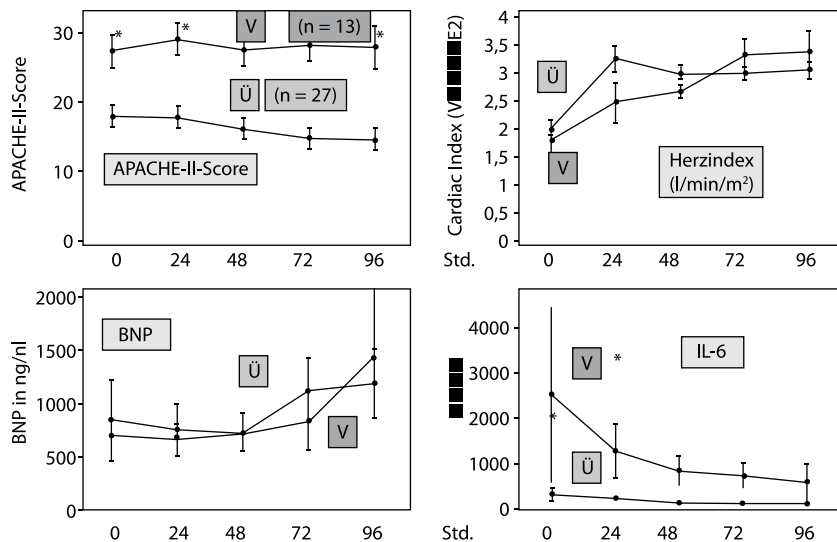
Bei etwa 20% der Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock muss mit dem Auftreten eines SIRS (Kohsake et al. 2005, 2007) gerechnet werden, etwa drei Viertel dieser Patienten zeigen eine positive Blutkultur (bakterielle Translokation?) und sind damit septisch. Bei diesen septischen Schockpatienten muss mit einer weiteren Verschlechterung der Herzfunktion infolge der Ausbildung einer septischen Kardiomyopathie und mit einer Verschlimmerung des Kreislaufschocks infolge septischer Vasodilatation (»Vasoplegie«) gerechnet werden. Die Sterblichkeit der Blutkultur-positiven Patienten liegt mehr als doppelt so hoch wie die der Nicht-SIRS-Schockpatienten. Hämodynamisch fallen die SIRS-Schockpatienten durch inadäquat niedrige systemische Gefäßwiderstände auf (1051 (862–1486) vs 1402 (1088–1807)

6.6 · Spezifische Schockformen



■ **Abb. 6.23a, b.** Komponenten des infarktbedingten kardiogenen Schocks. **a** Bedeutung von Inflammation und MODS; *LVEDP* linksventri-

kulär-enddiastolischer Druck (Mod. nach Reynolds u. Hochman 2008); **b** Bedeutung von SIRS und MODS. Erläuterungen s. Text



■ **Abb. 6.24.** Was bestimmt die Prognose im infarktbedingten kardiogenen Schock? 40 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenen Schock und PCI-Behandlung waren prospektiv für eine zusätzliche Behandlung mit der intraortalen Ballongegenpulsation randomisiert worden. Serielle Prognoseindikationen für 27 überlebende (Ü) und 13 versterbende Patienten (V) beider Gruppen zusammengenommen: *APACHE-II-Score* für den Schweregrad der Erkrankung (MODS), der *Herzindex* und der Serum-B-

Typ-natriuretisches-Peptid(*BNP*)-Spiegel als Maß für die Herzfunktionseinschränkung und der Interleukin-6(*IL-6*)-Serumspiegel als Maß für die schockgetriggerte systemische Entzündungsreaktion. Die Werte für den *APACHE-II-Score* und die *IL-6*-Spiegel der Überlebenden und Versterbenden waren zu allen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$), die *Herzindex*-Werte zum Zeitpunkt ≥ 24 h. Die *BNP*-Spiegel waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich. (Mod. nach Prondzinsky et al. 2010)

dyn \times s \times cm⁻⁵ (Kohsaka et al. 2005). Diese Zahlen weisen auf die große Bedeutung der Inflammation – exzessive Produktion insbesondere des vasodilatierenden Stickstoffmonoxid sowie von proinflammatorischen und kardiodepressiven Zytokinen (■ **Abb. 6.1**, ■ **Abb. 6.2**, ■ **Abb. 6.6**) – im Rahmen eines eskalierenden SIRS bzw. Sepsis bei der Prolongierung des Schockgeschehens hin.

Spektrum der Organdysfunktionen

Die Organdysfunktionen von Herz, Kreislauf, Lungen, Nieren und Gerinnung stehen klinisch im Vordergrund und sind einer Therapie zugänglich (► Abschn. 6.6.1). Aber auch Organdysfunktionen von Endokrinium, zentralem, peripherem und autonomem Nervensystem (z. B. Critical-Illness-Neuropathie und Myopathie: Verlängerung des Weaning-Prozesses und der Mobi-

lisierung) sowie von Magen, Darm, Gallenblase, Leber und Pankreas tragen entscheidend zur Prolongierung des Schockgeschehens und dessen ungünstigen Prognose bei, ohne dass derzeit wirksame kausale Behandlungskonzepte dafür zur Verfügung stehen (Werdan et al. 2010a).

6.6 Spezifische Schockformen

6.6.1 Kardiogener Schock

Unabhängig von der Art des kardiogenen Schocks (■ **Tab. 6.1** und ■ **Tab. 6.2**, Reynolds u. Hochman 2008) besteht die Initialbetreuung des betroffenen Patienten zunächst in der hämodynamischen

Stabilisierung und der ausreichenden Oxygenierung, dem adäquaten hämodynamischen Monitoring sowie der möglichst raschen Klärung der Schockursache. Anschließend lassen sich, soweit möglich, kausale Behandlungsmaßnahmen einleiten, die im infarktbedingten myogenen Pumpversagen ischämischer Genese in der möglichst raschen Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes besteht.

! Cave

Die Schockbehandlung ist ein Wettlauf mit der Zeit. Jede »Schockminute« erhöht das Risiko des Auftretens des prognosebestimmenden MODS (► Abschn. 6.5).

Infarktbedingter kardiogener Schock – Schock-Inzidenz, Schock-Krankenhaus-Letalität und Schockprophylaxe

Ein infarktbedingter kardiogener Schock (Hochman et al. 1999; Menon et al. 2000a, c, Reynolds u. Hochman 2008) entwickelt sich am häufigsten dann, wenn mindestens **35–40% der linksventrikulären Muskelmasse** akut oder sukzessive infarziert oder funktionsunfähig geworden sind (primäre Pumpstörung bei ausgedehntem oder Rezidivinfarkt). Nicht nur ein bestehender **Diabetes mellitus**, sondern bereits ein leicht erhöhter Nüchternblutzucker (110–126 mg/dl bzw. 6,1–7,0 mmol/l) verdoppelt das Risiko des Auftretens eines kardiogenen Schocks bei Herzinfarkt (von 6 auf 12%). Die **Differenzialdiagnose** des infarktbedingten kardiogenen Schocks gibt die ► Übersicht 6.6 wieder.

Die **mittlere Zeitdauer** vom Symptombeginn des Infarkts bis zum Auftreten eines kardiogenen Schocks liegt bei 6,2 h (30% initial manifester Schock; 70% Schockentwicklung im Krankenhaus) und hängt vom betroffenen Gefäßsegment ab (1,7 h bei Verschluss des linkskoronaren Hauptstamms). Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock haben häufiger eine schwere Koronarsklerose (höhere Prävalenz der koronaren Dreigeäßkrankheit).

Während in den vergangenen Jahrzehnten die dokumentierte **Infarktsterblichkeit** seit der Einführung der Intensivüberwachung, der Fibrinolyse, der perkutanen Koronarintervention sowie effektiver antithrombotischer Therapien von 30% auf zwischenzeitlich ≤6–7% gesenkt werden konnte, ist die historisch zwischen 70 und 80% angesiedelte **Krankenhaussterblichkeit bei infarktbedingtem kardiogenem Schock** nicht in demselben relativen Ausmaß gesunken, sie liegt derzeit bei ca. 40–50% (Jeger et al. 2008).

In einer Schweizer Registerstudie mit 23.696 ACS-Patienten (Jeger et al. 2008) fiel die **Gesamtinzidenz des infarktbedingten kardiogenen Schocks** in dem 10-Jahres-Intervall von 1997–2006 von 12,9 auf 5,5% der ACS-Patienten, wobei dieser Rückgang v. a. auf die im Krankenhaus aufgetretenen Schocks zurückzuführen war (von 10,6 auf 2,7%), wohingegen die akuten, mit dem Infarkt bereits manifesten Schocks sich in der Inzidenz nicht wesentlich geändert hatten.

Die **Krankenhaussterblichkeit des kardiogenen Schocks** ließ sich im selben Zeitraum deutlich senken, von 62,8 auf 47,7% in der gesamten Schockpopulation (signifikant), von 73,8 auf 46,6% bei Patienten mit initialem Schock und von 60,9 auf 48,9% (nicht signifikant) bei Patienten mit im Krankenhaus aufgetretenem Schock.

Die **Inzidenz des kardiogenen Schocks** war bei **STEMI-Patienten** höher als bei **NSTEMI-Patienten** (10,7 vs. 5,2%), sie hal-

Übersicht 6.6. Differenzialdiagnose des infarktbedingten kardiogenen Schocks

Erhöhter Pulmonalkapillardruck

- Primäre Pumpstörung bei ausgedehntem Infarkt
 - Schocksymptomatik bereits bei Aufnahme vorhanden oder Entwicklung in den folgenden Tagen
 - Fakultativ (neu auftretender) dritter/vierter Herzton
 - Häufigste Schockursache
 - Andere Schockursachen ausgeschlossen
- Akuter Ventrikelseptumdefekt durch Septumruptur
 - Lautes Systolikum (oft mit Schwirren)
 - O₂-Sprung im rechten Ventrikel
 - Dopplersonographie: Links-rechts-Shunt
 - Ventrikulographie: Links-rechts-Shunt
- Akute Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskelschämie, -ruptur
 - Variables Systolikum, teils in die Karotiden ausstrahlend
 - Erhöhte v-Welle in der Pulmonalkapillare
 - Dopplersonographie: Mitralinsuffizienz
 - Ventrikulographie: Mitralinsuffizienz
- Perikardtamponade durch Ruptur der freien Ventrikelwand
 - Massiver Druckabfall oder elektromechanische Entkopplung
 - Leise Herztöne
 - Echokardiogramm: Perikarderguss, Kollaps des rechten Ventrikels
 - Diastolischer Druckangleich in den Herzhöhlen und der Pulmonalarterie

Erniedrigter Pulmonalkapillardruck

- Rechtsventrikulärer Infarkt
- Hypovolämie
 - Medikamente (Nitroglyzerin, Streptokinase)
 - Blutverlust
 - Sepsis
 - Dehydratation

bierte sich im Zeitintervall in beiden Gruppen (von 14,7 auf 7,1% bzw. von 8,9 auf 3,4%). Bei beiden Gruppen ließ sich nur bei Patienten mit im Krankenhaus aufgetretenem Schock eine Abnahme erkennen (von 11,9 auf 3,6% bzw. von 7,8 auf 1,7%), nicht jedoch bei denen mit initialem Schock (von 0,8 auf 1,7% bzw. von 2,4 auf 3,6%). In demselben Zeitraum war die **Rate der mit PCI behandelten Schockpatienten** von 7,6 auf 65,9% angestiegen. Die PCI korrelierte mit einer geringeren Krankenhaussterblichkeit sowohl bei allen Schockpatienten als auch denjenigen Patienten mit einer Schockentwicklung im Krankenhaus, nicht aber denjenigen mit initialem Schock (Jeger et al. 2008).

Die Ergebnisse dieses Registers (Jeger et al. 2008) sprechen dafür, dass eine möglichst frühzeitige effiziente Wiedereröffnung des Infarktkoronargefäßes bei Herzinfarktpatienten das Auftreten eines Schocks im weiteren Verlauf deutlich reduzieren kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Studien mit sehr frühem Fibrinolyseinsatz.

Infarktbedingter kardiogener Schock – Langzeitprognose nach PCI-Intervention

- Prognoseentscheidend ist die möglichst frühzeitige Wiedereröffnung des verschlossenen Infarkt-Koronargefäßes!

Die prospektive, randomisierte SHOCK-Studie (Hochman et al. 1999; Ryan 1999) prüfte die Wirksamkeit der Akutrevaskularisation (64% Koronarangioplastie, 36% aortokoronar Bypassoperation) im Vergleich zur medikamentös-konservativen Akutbehandlung bei 302 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock und primärer systolischer Pumpfunktionsstörung als Schockursache (■ Tab. 6.12). Primäres Zielkriterium war dabei die Senkung der 30-Tage-Letalität, eines der sekundären Zielkriterien die Senkung der 6-Monate-Letalität.

Die um 17% geringere Letalität in der Akutrevaskularisationsgruppe war nicht signifikant unterschiedlich gegenüber der Letalität der Gruppe ohne Akutrevaskularisation, wohl aber die um 12,8 bzw. 13,2% niedrigere Sterblichkeit nach 6 Monaten und nach 6 Jahren (■ Tab. 6.12). Besonders die Patienten <75 Jahre (nach 6 Jahren auch die über 75-Jährigen; Hochman et al. 2006) profitierten von der Akutrevaskularisation, ebenso die Patienten mit einem Zeitintervall <6 h von Schmerzbeginn bis Randomisierung und die mit einem Zweitinfarkt, weiterhin Männer mehr als Frauen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt das ALKK-Schockregister in Deutschland (Zeymer et al. 2004). Hier fand sich bei der im kardiogenen Schock ausgeführten PCI bei 1333 Patienten eine Krankenhaussterblichkeit von 46,1%, in Abhängigkeit vom TIMI-Koronarfluss nach PCI (TIMI 0/1: Letalität 78,2%; TIMI 2: 66,1%; TIMI 3: 37,4%).

Während im SHOCK-Trial (Hochman et al. 1999) der eindeutige Behandlungsvorteil auf die Altersgruppe der unter 75-Jährigen begrenzt war, konnten weitere Arbeiten den Behandlungsvorteil der PCI auch für Patienten im höheren Alter aufzeigen (Antoniucci et al. 2003; Dzavik et al. 2003). Das Alter stellt zwar bei kardiogenem Schock einen eigenständigen Risikoprädiktor dar; bei frühzeitiger und technisch erfolgreicher Intervention ist allerdings der relative Nutzen vergleichbar.

Bei Frauen ist ein infarktbedingter kardiogener Schock um 20% bei STEMI häufiger als bei Männern, bei nicht signifikant unterschiedlicher Letalitätsrate (Koeth et al. 2009). Mittels PCI konnte die Letalität signifikant bei Männern und Frauen vergleichbar effektiv gesenkt werden (Koeth et al. 2009).

Überraschenderweise ist bei überlebenden Patienten nach infarktbedingtem kardiogenem Schock bei der Mehrzahl der Patienten die Herzinsuffizienz nicht so schwerwiegend wie erwartet. Auch hier ergibt sich ein Vorteil für die revascularisierten Patienten: 83% der Einjahresüberlebenden zeigen nur ein leichtes bzw. mäßiges Herzinsuffizienzstadium entsprechend der NYHA-Klasse I oder II (Hochman et al. 2001; Reynolds u. Hochman 2008; Sleeper et al. 2005). Dies könnte dafür sprechen, dass es im akuten Schockgeschehen neben einer irreversiblen Myokardschädigung durch Infarzierung auch noch eine funktionelle, potenziell reversible Myokarddepression z. B. inflammatorischer Natur (■ Abb. 6.24) gibt.

Therapiekonzept des (infarktbedingten) kardiogenen Schocks

Für die Behandlung des Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock gibt es kurzgefasste Empfehlungen in den Infarkt-

■ Tab. 6.12. SHOCK-Studie: Akutrevaskularisation bei Patienten mit kardiogenem Schock nach Herzinfarkt. (Nach Hochman et al. 1999, 2006)

	1. Akutrevaskularisation	2. Medikamentöse Therapie	Relatives Risiko	95%-Konfidenz 1. vs. 2.	p-Wert
30-Tage-Letalität					
<i>Gesamtkollektiv</i>					
Letalität [%]	46,7	56,0	0,83	0,67–1,04	0,11
n	152	150			
<i>Alter <75 Jahre</i>					
Letalität [%]	41,4	56,8	0,73	0,56–0,95	0,01
n	128	118			
6-Monate-Letalität					
<i>Gesamtkollektiv</i>					
Letalität [%]	50,3	63,1	0,80	0,65–0,98	0,02
n	151	149			
<i>Alter <75 Jahre</i>					
Letalität [%]	44,9	65,0	0,70	0,56–0,89	0,003
n	127	117			
6-Jahres-Letalität					
<i>Gesamtkollektiv</i>					
Letalität [%]	67,2	80,4	0,74 ^a	0,57–0,97	0,03
n	152	150			

Günstiger Akutrevaskularisationseffekt gilt sowohl für Alter <75/≥75 Jahre.

^a Risikoadjustiertes relatives Risiko.

Leitlinien der europäischen (van de Werf et al. 2008) und amerikanischen (Antman et al. 2008) kardiologischen Gesellschaften. Diese beschränken sich allerdings auf den »kardiologischen« Teil und lassen den ebenso wichtigen intensivmedizinischen Part weitgehend außer Acht. Aus diesem Grunde haben die deutschen und österreichischen kardiologischen, intensivmedizinischen und herzchirurgischen Fachgesellschaften in Kooperation mit Anästhesisten und Rehabilitationsmedizinern eine Leitlinie »Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie« verfasst (Werdan et al. 2010a), auf die im Folgenden Bezug genommen wird. Die Therapieprinzipien des infarktbedingten kardiogenen Schocks (Werdan et al. 2010a) sind unter allen kardiogenen Schockformen am besten untersucht und validiert, sodass daran die Therapiekonzepte des kardiogenen Schocks aufgezeigt werden sollen. Die Behandlungsziele des kardiogenen Schocks sind

- bei infarktbedingtem kardiogenen Schock:
 - frühestmögliche koronare Reperfusion (Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes),
 - frühzeitige Versorgung mechanischer Infarktkomplikationen;
- bei allen kardiogenen Schockformen:
 - Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung einer adäquaten Perfusion und Oxygenierung der vitalen Organe durch inotrop-vasoaktive Pharmaka und Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme,
 - Prävention und Begrenzung von MODS und MOV und supportive Unterstützung der Organdysfunktionen.

Initialphase des infarktbedingten kardiogenen Schocks – die »Prä-PCI-Phase«

Entscheidend ist die möglichst **frühzeitige**, ausschließlich auf klinischen Befunden beruhende **Diagnosestellung** des infarktbedingten kardiogenen Schocks in der Prähospitalphase (■ Tab. 6.5; Abb. 3a in Werdan et al. 2010a) und die daraus resultierende Entscheidung, den Patienten nach initialer Stabilisierung schnellstmöglich in ein Krankenhaus mit der Möglichkeit zur Koronarintervention unter Notarztbegleitung zu transportieren!

Schock ohne Hypotonie. Jeder vierte Patient im infarktbedingten kardiogenen Schock präsentiert sich ohne initiale Hypotonie (Menon et al. 2000c); vermutlich wird durch eine ausgeprägte periphere Vasokonstriktion ein Blutdruckabfall verhindert. Oligurie und psychische Alterationen sind bei diesen Patienten die entscheidenden Schockzeichen!

»**Volumen-Test**«. Auch bei den Patienten, die zunächst durch Katecholamingabe stabilisiert werden konnten, ist zu prüfen, ob sich nicht durch eine vorsichtige Volumengabe eine Verringerung der Katecholamindosierung bzw. ein Absetzen erreichen lässt. Führt allein die initiale vorsichtige Volumengabe (z. B. 500 ml Kochsalz- oder Ringer-Laktat-Lösung) beim Infarktpatienten zur hämodynamischen Stabilisierung, so liegt vermutlich aktuell kein kardiogener Schock vor. Aber auch bei diesen Patienten muss im Verlauf mit dem Auftreten eines kardiogenen Schocks gerechnet werden, umso mehr, als die Prognose des späten kardiogenen Schocks ungünstiger als die des kardiogenen Schocks in der frühen Infarktphase ist.

Initiale Stabilisierung vor Herzkatheteruntersuchung. Im Fall eines infarktbedingten kardiogenen Schocks erfolgt die initiale

Stabilisierung von Herz, Kreislauf und Lungenfunktion des Patienten, um die Koronarintervention effizient und sicher gestalten zu können (Abb. 3b in Werdan et al. 2010a). Neben der Gabe von Katecholaminen ist dies v. a. die Einleitung einer maschinellen Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz und – bei nachgewiesener Infarzierung des rechten Ventrikels im Rahmen eines Hinterwandinfarkts – die ausreichende Volumengabe.

Katecholamine der Wahl sind Dobutamin (positiv-inotrope Wirkung) und Noradrenalin (positiv-inotrope und v. a. vasopressorische Wirkung), da sich so Inotropie und Vasomotion differenzierter steuern lassen.

Ist der Patient auf diese Weise nicht ausreichend hämodynamisch stabilisierbar, ist insbesondere bei einem Hinterwandinfarkt an eine rechtskardiale Infarzierung zu denken, die sich als ST-Strecken-Hebung in (V3R/V4R) und durch den charakteristischen echokardiographischen Befund zu erkennen gibt. In diesem Fall sollte eine Volumengabe durchgeführt und der Patient bei fortbestehender Instabilität intubiert sowie schnellstmöglich einer Koronarrevaskularisation zugeführt werden.

! Cave

Der medikamentöse Therapieversuch einer hämodynamischen Stabilisierung darf die nachfolgende Koronarrevaskularisation nicht unverhältnismäßig lange prolongieren.

Insbesondere bei schwieriger medikamentöser Stabilisierung erweist sich die Koronarrevaskularisation als einzige lebensrettende Maßnahme.

Die Evaluation der respiratorischen Situation orientiert sich v. a. an klinischen Parametern wie Atemfrequenz und subjektiver Einschätzung der Atemarbeit (Atemhilfsmuskulatur). Erscheint hierbei eine ausreichende Stabilität des Patienten für die Durchführung der Herzkatheteruntersuchung bzw. Revaskularisation nicht gegeben, sollte die Intubation mit nachfolgender kontrollierter Beatmung durchgeführt werden. Auch in der Phase der initialen Stabilisierung ist eine »lungenprotektive Beatmung« mit einem maximalen Atemzugvolumen von 6 ml/kg prädiagnostischem Körpergewicht anzustreben.

»PCI-Phase« des infarktbedingten kardiogenen Schocks

Die **möglichst rasche Wiedereröffnung des verschlossenen Infarktgefäßes** erfolgt in der Regel mittels perkutaner Koronarintervention (PCI; ■ Abb. 6.18). Steht diese Möglichkeit initial nicht zur Verfügung, so sollte im Falle eines STEMI möglichst rasch eine **Fibrinolyse** initiiert und der Patient – IABP-unterstützt – in ein Zentrum mit der Möglichkeit zur Akut-PCI transportiert werden. Bei einem NSTEMI kann im Vorfeld der PCI ein **GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist** gegeben und die IABP implantiert werden. Die PCI der »Infarktarterie« erfolgt in aller Regel als **Stent-Implantation** unter intensiver Thrombozytenaggregationshemmung. Gelingt keine interventionelle Revaskularisation, sollte schnellstmöglich die **operative Versorgung** durchgeführt werden. Liegen mehrere signifikante Stenosen vor, muss im Einzelfall entschieden werden, ob neben der »Infarktarterie« auch andere Gefäße revaskularisiert werden oder ob dies im Intervall interventionell oder operativ durchgeführt werden kann.

Persistierender kardiogener Schock nach PCI – hämodynamische Stabilisierung

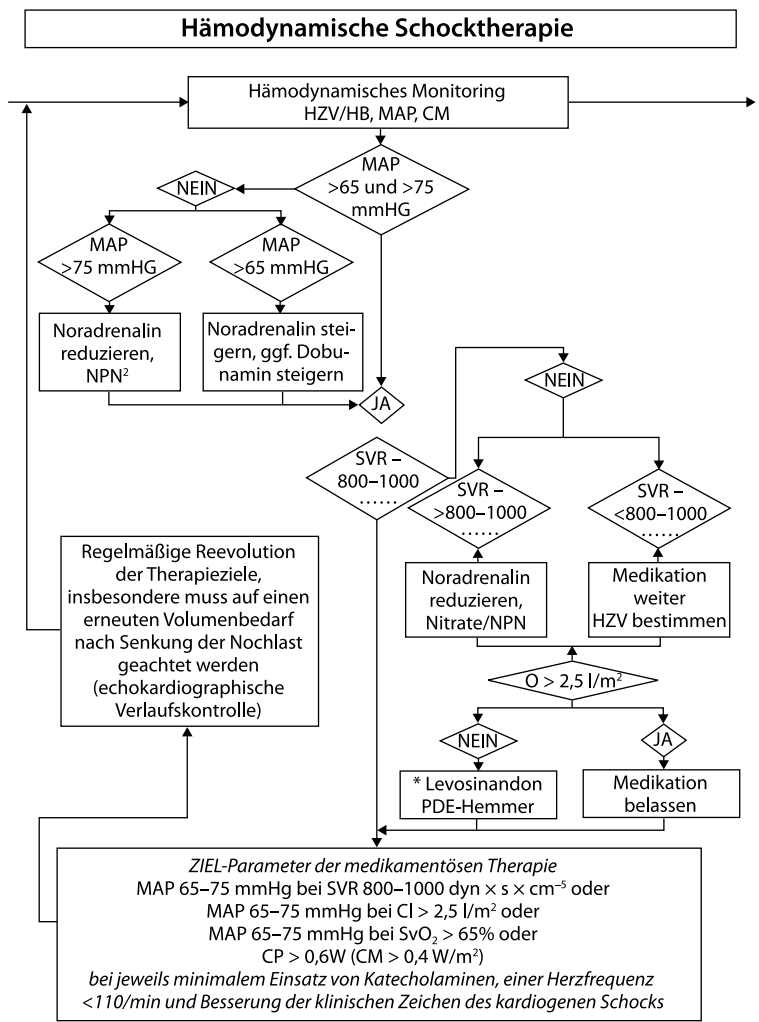
Nach Revaskularisation ist die entscheidende Frage, ob die Intervention zu einer **raschen Beseitigung des Schocks** geführt hat

■ **Tab. 6.13.** Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Herz-Kreislauf-Unterstützung. (Nach Werdan et al. 2010a)

Medikamentöse Unterstützung mit inotropen und vasoaktiven Substanzen

↑	<p>Zielkorridor – Initialtherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ausschluss eines ggf. bestehenden Volumenmangels durch Anheben des PAOP mittels Flüssigkeit auf 15–18 mmHg bzw. – falls noch kein invasives Monitoring vorliegt – durch vorsichtige Flüssigkeitsgabe von 500 ml – Anschließend Dobutamingabe, mit einer Blutdruck-/Klinik-orientierten Dosissteigerung im Bereich 2,5–10 µg/kgKG/min – Falls mit Dobutamin kein ausreichender Perfusionsdruck erzielt werden kann, zusätzliche Infusion von Noradrenalin
↑↑	<p>Konzept der medikamentösen Herz-Kreislauf-Unterstützung</p> <p>Bei Persistenz der Schocksymptomatik nach erfolgreicher Revaskularisation soll ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (HZV-Messung) etabliert und die Kreislauf-unterstützende Pharmakotherapie entsprechend der klinischen Evaluation und den erhobenen Parametern re-evaluiert und angepasst werden</p>
↑	<p>Zielkorridor – Fortsetzungstherapie bei Persistenz des Schocks nach PCI</p> <ul style="list-style-type: none"> – Etablierung des PAK-Monitoring und Einleitung einer Pharmakodifferenzialtherapie (s. unten) zur Erzielung eines hämodynamischen Zielkorridors von ⇒ MAP 65–75 mmHg + SVR um 800–1.000 dyn x s x cm⁻⁵ ⇒ bzw. MAP 65–75 mmHg + HI >2,5 l/min/m² – Regelmäßige Re-Evaluierung der Hämodynamik unter Beachtung, dass nach Nachlastsenkung häufig ein ausgleichender Flüssigkeitsbedarf besteht
↑	<p>Alternative Parameter der Hämodynamiksteuerung</p> <ul style="list-style-type: none"> – MAP 65–75 mmHg + gemischtvenöse (SvO₂; >65%) bzw. zentralvenöse (ScvO₂) Sauerstoffsättigung – Cardiac Power Index (Cpi) >0,4 W/m² bzw. Cardiac Power Output (Cpo) >0,6 W
↑	<p>Dobutamin</p> <p>Inotroper Support; Vorzug als Inotropikum vor Dopamin</p>
↑	<p>Noradrenalin</p> <p>In Kombination, wenn unter Dobutamin allein kein ausreichender Perfusionsdruck zu erzielen ist; Vorzug als Vasopressor vor Dopamin</p>
↔	<p>Levosimendan, Phosphodiesterase(PDE)-Hemmer (Enoximon, Milrinon)</p> <p>Können bei Katecholaminrefraktärität versucht werden</p>
↑	<p>Levosimendan vs. PDE-Hemmer (Enoximon)</p> <p>Bevorzugter Einsatz von Levosimendan bei Katecholaminrefraktärität</p>
↓↓	<p>Dopamin</p> <p>Soll nicht angewendet werden</p>
↔	<p>Adrenalin</p> <p>Bei therapierefraktärer Hypotension, falls unter Dobutamin und Noradrenalin keine ausreichende hämodynamische Stabilisierung</p>
↔	<p>Vasodilatoren</p> <p>Führt bei der Konstellation »eingeschränkte Pumpfunktion + MAP >75 mmHg + erhöhte Nachlast (SVR >800–1.000 dyn x s x cm⁻⁵)« die Reduktion bzw. Beendigung der Vasopressorentherapie nicht zu der gewünschten Senkung des SVR in den Zielbereich von 800–1.000 dyn x s x cm⁻⁵, so können unter invasivem hämodynamischem Monitoring Vasodilatoren (bevorzugt Nitroglyzerin, Nitroprussidnatrium) zur Nachlastsenkung und damit zur kardialen Entlastung versucht werden</p>
↑	<p>Diuretika</p> <p>Einsatz im Rahmen der symptomatischen Therapie bei Zeichen der Flüssigkeitsüberladung</p>
<i>Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)</i>	
↑	<p>Bei systemischer Fibrinolyse</p> <p>IABP sollte implantiert werden</p>
↔	<p>Bei primärer PCI</p> <p>IABP kann implantiert werden; Datenlage hinsichtlich des prognostischen Nutzens ist allerdings unklar</p>
↑	<p>Patiententransport</p> <p>Kann keine sofortige PCI erfolgen, sollte bei akuter systemischer Fibrinolysetherapie bzw. zur hämodynamischen Stabilisation zum Transport in ein Interventionszentrum eine IABP implantiert werden</p>
↑	<p>Mechanische Infarkt komplikationen</p> <p>Bei Auftreten mechanischer Infarkt komplikationen – insbesondere eines Ventrikelseptumdefekts – sollte durch den Einsatz der IABP vor dem Transfer in die Herzchirurgie die hämodynamische Situation verbessert werden</p>
<p>↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«). PAK Pulmonalarterienkatheter; PAOP pulmonalarterieller Okklusionsdruck; SVR systemischer Gefäßwiderstand (»systemic vascular resistance«).</p>	

Abb. 6.25. Leitlinien-Algorithmus: Hämodynamische Schocktherapie bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock nach Koronarrevaskularisation und Fortbestehen der Schocksymptomatik. ¹Ein C_{po} von 0,6 W entspricht einem Herzzeitvolumen von 5 l/min bei einem arteriellen Mitteldruck von 65 mmHg und einem systemischen Gefäßwiderstand von 880 dyn × s × cm⁻⁵. ²Vor Therapiebeginn mit Nitraten bzw. Nitroprussidnatrium wird bei erhöhtem SVR (systemischem Gefäßwiderstand, »systemic vascular resistance«) die Therapie mit Noradrenalin reduziert/beendet. Die Österreichische Gesellschaft für Kardiologie (ÖGK) und die Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAIM) bevorzugen im Gegensatz zu den deutschen Fachgesellschaften bei erhöhtem SVR trotz Beendigung der Katecholamine die Behandlung mit Nitroglyzerin anstelle der Therapie mit Nitroprussidnatrium. *HZV* Herzzeitvolumen; *HI* Herzindex; *MAP* mittlerer arterieller Blutdruck; *C_{pi}* »cardiac power index«; *NPN* Nitroprussidnatrium; *C_{po}* »cardiac power output«; *PDE-Hemmer* Phosphodiesterasehemmer; *SvO₂* zentralvenöse Sauerstoffsättigung. (Aus Werdan et al. 2010a)



6

oder nicht. Hierbei steht zunächst die erneute klinische Einschätzung im Vordergrund. Kann hierbei ein persistierender kardiogener Schock ausgeschlossen werden, ist eine invasive Messung der Hämodynamik nicht obligat. Bei nicht eindeutigen Befunden und auch bei Persistenz des kardiogenen Schocks erlaubt das invasive hämodynamische Monitoring eine Einschätzung über die Persistenz und das Ausmaß der Schocksymptomatik (■ Tab. 6.13; ■ Abb. 6.25).

Ziel der hämodynamischen Steuerung bei **persistierender Schocksymptomatik** ist die Blutdruckstabilisierung zur Sicherstellung einer ausreichenden Perfusion der vitalen Organe, bei ausreichender Vorlast und mit möglichst geringem Katecholamineinsatz.

Die in ■ Abb. 6.25 dargelegte Reihenfolge der **Hämodynamiksteuerung** (MAP, SVR, HI) orientiert sich an der klinischen Praxis, zunächst einen ausreichenden Blutdruck zu gewährleisten bzw. im Falle relativ erhöhter Blutdruckwerte das geschädigte Herz durch Nachlastsenkung zu entlasten. Der Zielkorridor für den arteriellen Mitteldruck liegt bei 65–75 mmHg, da in diesem Bereich bei dem Großteil der Patienten ein ausreichender Perfusionsdruck zur Verfügung steht: zwar können auch in diesem Bereich bei einzelnen Patienten mit renalen oder zerebrovaskulären Vorerkrankungen Minderdurchblutungen erfolgen, andererseits reichen bei Patienten mit akutem Schock häufig deutlich

niedrigere mittlere arterielle Druckwerte für eine suffiziente Zirkulation aus. Die Einstellung des MAP zwischen 65 und 75 mmHg stellt damit für die meisten Patienten einen guten Ausgangswert dar.

- Mittel der Wahl zur Anhebung des MAP bei Werten unter 65 mmHg ist Noradrenalin.

Bei **MAP-Werten oberhalb von 75 mmHg** ist der erste Schritt die **Reduktion der Katecholamine**, insbesondere des **Noradrenalins**. Bei weiterhin erhöhten Werten des MAP nach Beendigung der Therapie mit Noradrenalin (und evtl. auch mit Dobutamin) sollte eine **Nachlastsenkung durch Nitrate oder Nitroprussidnatrium (NPN)** erfolgen. Nach der Justierung des Blutdrucks wird die Nachlast durch Bestimmung des SVR geprüft. Im Falle einer relativ erhöhten Nachlast (SVR > 800–1000 dyn × s × cm⁻⁵) sollte ein vorsichtiger Versuch der Reduktion des Noradrenalins erfolgen bzw. die Nachlast durch NPN gesenkt werden. Bei systemischen Widerständen von < 800–1000 dyn × s × cm⁻⁵ wird die Medikation zunächst belassen. In beiden Fällen wird als weitere Maßnahme der Herzindex evaluiert. Liegt bei einem **MAP zwischen 65 und 75 mmHg** und einem SVR um 900 dyn × s × cm⁻⁵ der Herzindex bei etwa 2,5 l/min/m², so ist von einer ausreichenden Inotropie auszugehen. Problematisch ist jedoch die Konstellation, bei der zur Aufrechterhaltung eines MAP von

Tab. 6.14. Leitlinienempfehlungen »infarktbedingter kardiogener Schock« – Atemunterstützung und Weaning. (Nach Werdan et al. 2010a)

Indikation zur Beatmung	
↑	Zeichen des Rückwärtsversagens Indikation zur maschinellen Beatmung frühzeitig stellen, insbesondere bei Patienten unmittelbar vor PCI
↔	Zeichen des Vorwärtsversagens Indikation zur maschinellen Beatmung in Abhängigkeit von der individuellen klinischen und respiratorischen Situation. Indikation umso eher zu stellen, je stärker eine respiratorische Insuffizienz an der klinischen Situation mitbeteiligt ist. Die fehlende Lungenstauung führt häufig zur Unterschätzung der Krankheitsschwere. Symptome, die zur Entscheidungsfindung beitragen, sind Tachypnoe, Hypoxämie, Hyperkapnie, Acidose, akutes Nierenversagen oder die rasche Verschlechterung der respiratorischen Situation
Beatmungsform	
↑	Form der Beatmung Bevorzugung der invasiven vor der nichtinvasiven Beatmung
↑↑	Beatmungsmuster Da beim kardiogenen Schock die hämodynamische Instabilität im Vordergrund steht, soll das Beatmungsmuster so gewählt werden, dass eine suffiziente Oxygenierung (S_aO_2 zwischen 95 und 98%) bei ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt (pH 7,4) unter geringstmöglicher negativer hämodynamischer Beeinträchtigung und ohne Verzögerung der Revaskularisation erreicht wird
↑	Lungenprotektive Beatmung Nach hämodynamischer Stabilisierung sollte bei notwendiger fortgesetzter Beatmung bis zum Vorliegen von Daten speziell zum kardiogenen Schock analog zum ARDS die Beatmung entsprechend den Kriterien einer lungenschonenden Beatmung durchgeführt werden (Spitzendruck 30 mbar, 6 ml/kg prädiktives Körpergewicht), sofern die Herzfunktion dies zulässt. Prädiktives Körpergewicht: Männer: $50 + 0,91$ [Körpergröße (cm) – 152,4]; Frauen: $45,5 + 0,91$ [Körpergröße (cm) – 152,4]
Monitoring	
↑↑	Monitoring Wegen der komplexen Wechselwirkungen von Lungenfunktion, Herz-Kreislauf-Funktion, Volumenstatus und Gefäßwiderstand soll bei beatmeten Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (Tab. 6.5) durchgeführt werden
Analosedierung	
↑	Induktionsanästhetikum Bei Einleitung der Analosedierung soll das verwendete Induktionsanästhetikum vorsichtig nach klinischer Wirkung titriert werden, um eine hämodynamische Verschlechterung zu vermeiden
↔	Analgetikum Unter den Opioiden können Fentanyl oder Sufentanil bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock als Analgetikum angewendet werden
↑	Langzeitsedierung Zur Langzeitsedierung (>72 h) sollten Benzodiazepine – v. a. Midazolam – eingesetzt werden
↑	Sedierungsskala Die Analosedierung sollte mit einer Sedierungsskala konsequent erfasst und dokumentiert werden
Weaning	
↑	Standardisiertes Vorgehen Generell sollte Weaning nach einem standardisierten und etablierten Weaning-Protokoll erfolgen
↑	Weaning-Voraussetzungen Vor Beginn der Weaning-Maßnahmen sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Hämodynamische Stabilität nach Abgehen von der IABP, wobei eine niedrigdosierte Therapie mit inotropen Substanzen oder Vasopressoren nicht gegen ein Weaning spricht; Fehlen akuter Myokardischämien; fehlende oder regrediente Inflammation/Infektion
↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«).	

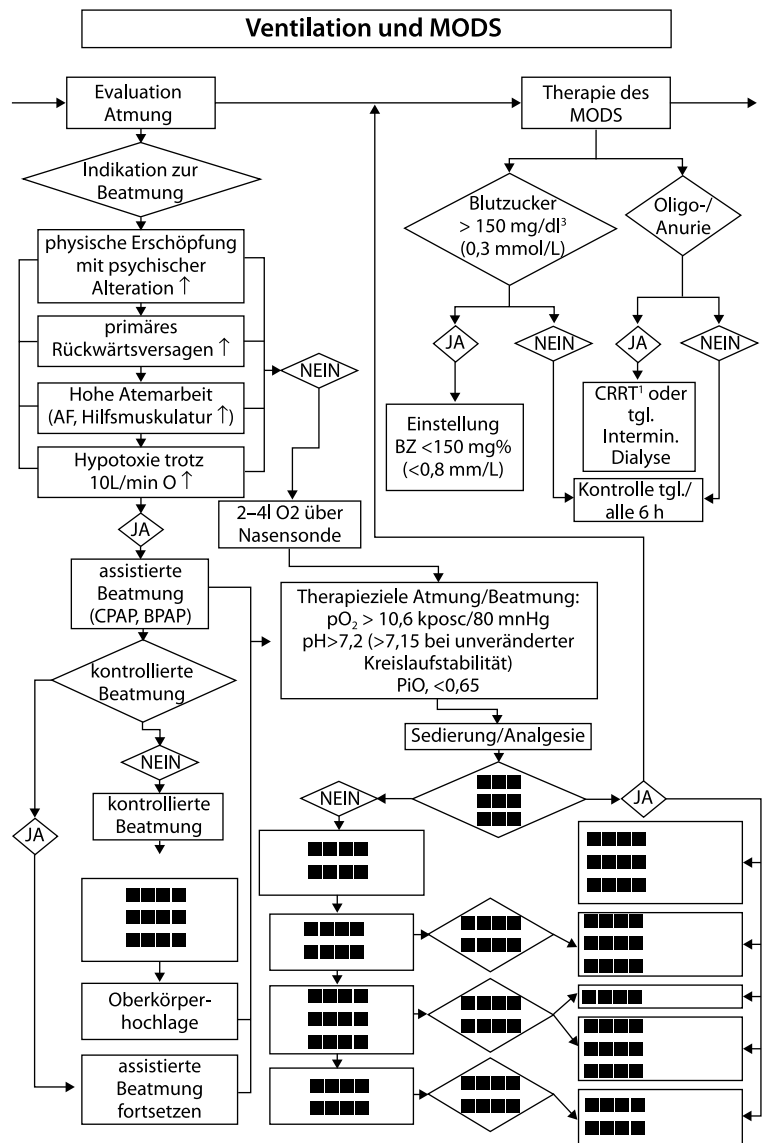
65 mmHg ein niedriger Herzindex vorliegt und sich somit ein hoher systemischer Widerstand errechnet. In diesem Fall – meist sind hier bereits hohe Noradrenalinindosierungen notwendig – ist eine Reduktion der Nordrenalinindosis häufig nicht möglich bzw. führt zu einem deutlichen Abfall des MAP. In dieser Konstellation ist die Gabe zusätzlicher inotroper Substanzen, wie z. B. **Levosimendan** oder **PDE-Hemmer**, zu erwägen. Die zusätzliche vasodilatatorische Wirkung sowohl von Levosimendan als auch der PDE-Hemmer ist zu berücksichtigen (Monitoring; ggf. Volumensubstitution).

! Cave

Nach der Etablierung dieses hämodynamischen Zielkorridors ist eine regelmäßige Re-Evaluation der Hämodynamik notwendig; hierbei ist insbesondere darauf zu achten, dass nach Senkung der Nachlast häufig ein Volumenbedarf besteht, der ausgeglichen werden muss.

Wie im ► Abschn. 6.4.14 Intraorticale Ballongegenpulsation (IABP) ausgeführt, gibt es für die letalitätssenkende Wirksamkeit der IABP bei mit systemischer Fibrinolyse behandelten Infarktpatienten mit kardiogenem Schock eine schwache Evidenz, für die

Abb. 6.26. Leitlinien-Algorithmus: Beatmungsunterstützung und Behandlung des Multiorgandysfunktionssyndroms (MODS) bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock nach Koronarrevaskularisation und Fortbestehen der Schocksymptomatik. ¹CRRT kontinuierliche Nierenersatztherapie («continuous renal replacement therapy»); ²in den Sepsis-Leitlinien (Reinhart et al. 2010) wird eine Oberkörperhochlagerung so häufig wie möglich empfohlen; ³die Österreichische Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin (ÖGIAM) empfiehlt einen Blutzuckerzielbereich von 80–120 mg/dl (4,4–6,7 mmol/l); ⁴RASS Richmond-Agitation-Sedation-Scale; ⁵CAM-ICU Test zur Evaluation eines Delirs auf der Intensivstation; AF Atemfrequenz; BIPAP »biphasic positive airway pressure«; CPAP kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck («continuous positive airway pressure»). (Aus Werdan et al. 2010a)



mit PCI behandelten Patienten allerdings keine überzeugende Evidenz. Dem trägt die Leitlinie (Werdan et al. 2010a) mit einer »Sollte-« bzw. »Kann-Empfehlung« Rechnung (■ Tab. 6.13).

Persistierender kardiogener Schock nach PCI: Atemunterstützung und Weaning

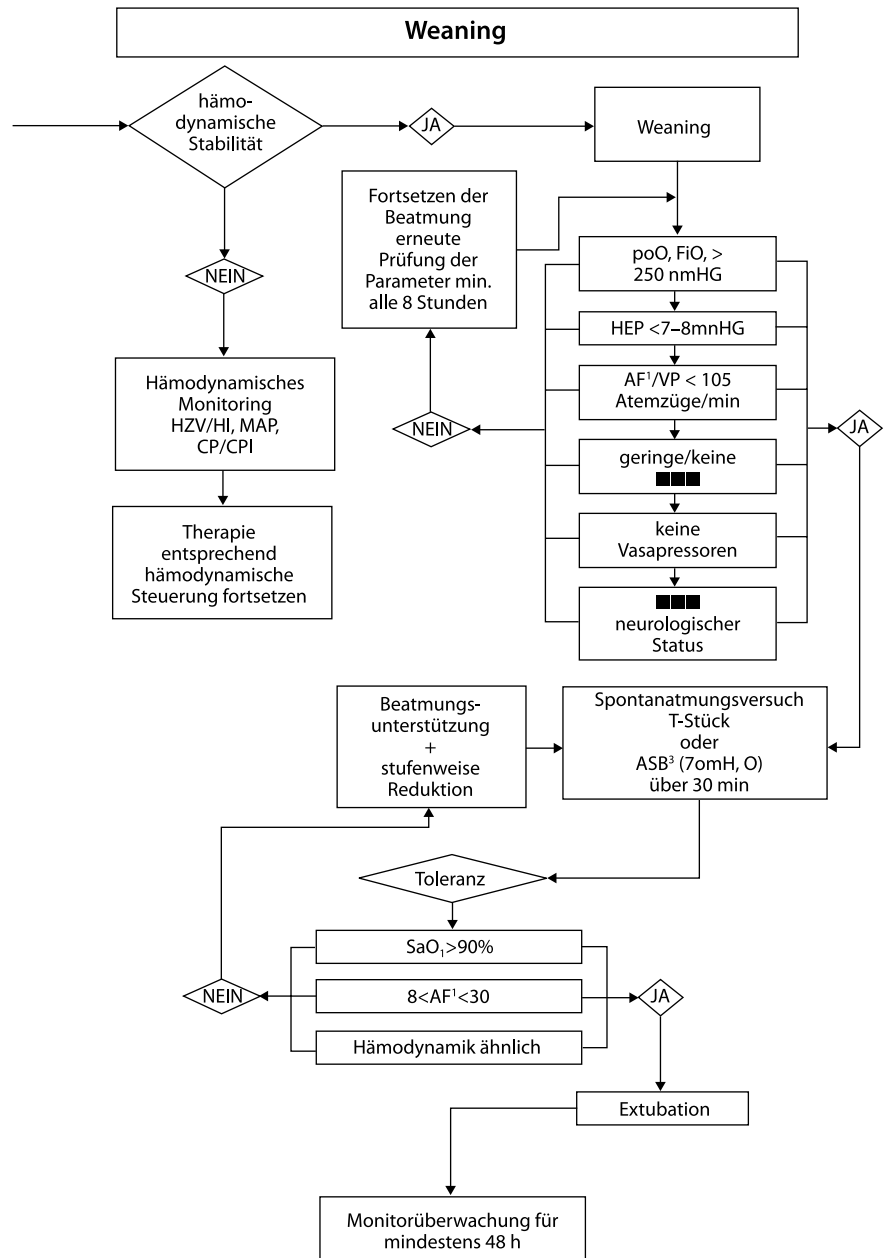
Nach der hämodynamischen Stabilisierung wird die Indikation zur Beatmung erneut evaluiert. Auch im kardiogenen Schock kann zunächst eine nichtinvasive assistierte Beatmung mit Hilfe einer Maske versucht werden; gelingt hierdurch jedoch keine rasche ventilatorische Stabilisierung – z. B. innerhalb von 20 min bis 2 h, besteht die Indikation zur maschinellen Beatmung (■ Tab. 6.14; ■ Abb. 6.26). Soweit die Hämodynamik nicht beeinträchtigt wird, sollte diese von Beginn an entsprechend den Kriterien einer lungenschonenden Beatmung, d. h. mit einem Atemzugvolumen von max. 6 ml/kg prädiktivem Körpergewicht und einem Spitzendruck von max. 30 mbar erfolgen, wobei eine permissive Hyperkapnie toleriert werden kann. Sowohl für den spontan atmenden als auch den beatmeten Patienten im kardiogenen Schock ist eine adäquate Therapie einer eventuellen Agitation,

von Schmerzen und ggf. einer psychotischen Bewusstseinslage im Rahmen eines hirnrorganischen Psychosyndroms notwendig. Hierbei sind eine Schmerzskala, der RASS-Score sowie der CAM-ICU zur Diagnostik wertvolle Instrumente (Werdan et al. 2010a). Generell sollte auch beim Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock der Weaning-Prozess nach einem standardisierten und etablierten Weaning-Protokoll erfolgen (■ Tab. 6.14, ■ Abb. 6.27).

Persistierender kardiogener Schock nach PCI: Allgemeine intensivmedizinische Maßnahmen und Behandlung des MODS

Neben der Wiedereröffnung des verschlossenen Infarkt-Koronar-gefäßes und der Herz-Kreislauf-Unterstützung spielen bei der Behandlung des infarktbedingten kardiogenen Schocks v. a. auch allgemeine intensivmedizinische Prophylaxe- und Therapiemaßnahmen sowie die effektive und frühzeitige Behandlung drohender Organdysfunktion im Rahmen eines Multiorgandysfunktionssyndroms (■ Tab. 6.15; Werdan et al. 2010a) eine prognosebestimmende Rolle (s. dazu auch ► Abschn. 6.5.3).

■ **Abb. 6.27.** Leitlinien-Algorithmus: Weaning bei Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock nach Koronarrevaskularisation und Fortbestehen der Schocksymptomatik. ¹AF Atemfrequenz; ²Vt Tidalvolumen (Atemzugvolumen); ³ASB assistierte Spontanatmung; Cpi »cardiac power output«; Cpi »cardiac power index«; HI Herzindex; HZV Herzzeitvolumen; MAP mittlerer arterieller Blutdruck; SaO₂ arterielle Sauerstoffsättigung. (Aus Werdan et al. 2010a)



Postintensivnachsorge und Rehabilitation

Nach überstandener Akutphase ist der Patient mit infarktbedingtem kardiogenem Schock im Rahmen der nachfolgenden Rehabilitationsphase einer **sorgfältigen kardiovaskulären Risikostratifizierung** – soweit noch nicht geschehen – zuzuführen, mit Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Präventionsmaßnahmen (■ Tab. 6.16). Nicht wenige dieser Patienten profitieren in erheblichem Maße von diesem Gesamtkonzept und zeigen im weiteren Verlauf bei guter Lebensqualität eine nur wenig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (Werdan et al. 2010a).

Betrachtungen zur Therapiebegrenzung

Der infarktbedingte kardiogene Schock bedingt eine hohe Letalität, v. a. bei Auftreten eines im Ausmaß zunehmenden MODS. In diesem Stadium sollte – soweit möglich – dem Patienten, sowie

den Angehörigen bzw. dem Betreuer eine realistische Einschätzung von Prognose und erreichbaren Therapiezielen gegeben und das daraus resultierende weitere Vorgehen abgestimmt werden. Eine Entscheidung zu einer weniger intensiven und weniger eingreifenden Therapie, zur Palliativmedizin oder die Begrenzung auf definierte Behandlungsmaßnahmen kann im Einzelfall im Interesse des Patienten sein (mutmaßlicher Wille des Patienten; Patientenverfügung; Werdan et al. 2010a).

Komplikationen bei infarktbedingtem kardiogenem Schock

Arrhythmien (► Kap. 3)

Bei infarktbedingtem kardiogenem Schock muss mit all den Rhythmusstörungen gerechnet werden, die auch bei einem Herzinfarkt zu erwarten sind. Die Evidenz speziell beim infarktbedingten kardiogenen Schock ist eher spärlich (Werdan et al.

■ **Tab. 6.15.** Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Intensivmedizinische Maßnahmen. (Nach Werdan et al. 2010a)

Allgemeine Intensivmedizinmaßnahmen – Ernährung und Stoffwechselkontrolle

↑	Ernährungsform ohne Zeichen der Mangelernährung Keine parenterale Ernährung (PE), falls ausreichende orale oder enterale Ernährung möglich. Von Anbeginn an PE, falls voraussichtlich auch nach einem Zeitraum von 5 Tagen im Mittel nicht ausreichend orale oder enterale Ernährung möglich sein wird. Falls ausreichende enterale Ernährung voraussichtlich nur <5 Tage nicht möglich, dann zwar keine volle PE, aber zumindest basale Glukosezufuhr
↑	Ernährungsform bei Zeichen der Mangelernährung Parenterale Ernährung, auch neben einer möglichen partiellen enteralen Ernährung
↑	Insulintherapie zur metabolischen Kontrolle Mittels Insulintherapie Blutzuckerspiegel <150 mg/dl = <8,3 mmol/l einstellen
↓↓↓	Glukose-Insulin-Kalium-Infusion Keine Anwendung von Glukose-Insulin-Kalium (1,5 ml/kgKG/h einer 25%igen Glukoselösung mit 50 U/l Insulin und 80 mÄqu/L K ⁺ über 24 h)
<i>Substitution mit Erythrozytenkonzentraten</i>	
↑	Gabe von Erythrozytenkonzentraten Bei Hb-Wert <7,0 g/dl/4,3 mmol/l bzw. Hämatokritwert <25%. Zielwerte: Hb-Wert 7,0–9,0 g/dl/4,3–5,6 mmol/l bzw. Hämatokritwert ≥25%
↑	Ältere Patienten Vermeiden eines Hämatokritabfalls auf Werte <30%
Prophylaxemaßnahmen – Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose	
↑↑	Immobilisierungsphase Thromboseprophylaxe mit Heparin
↑	Subkutan zu applizierendes Heparin Kein Einsatz von subkutan zu applizierendem Heparin aufgrund der im infarktbedingten kardiogenen Schock nicht vorhersagbaren subkutanen Resorption, zumindest nicht während der akuten Schockphase
↑↑	Heparinkontraindikationen (Thrombozytopenie, schwere Koagulopathie, frische Blutung, kurz zurückliegende zerebrale Blutung) Einsatz von angepassten Kompressionsstrümpfen oder intermittierenden Kompressionsgeräten, sofern keine Kontraindikationen wie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorliegen
↑	Dauer Bis zum Abklingen der akuten Erkrankung und zur ausreichenden Mobilisierung des Patienten
<i>Stressulkusprophylaxe</i>	
↑↑	Indiziert Beste Evidenz für H ₂ -Rezeptorenblocker, aber auch Protonenpumpenhemmer nicht weniger wirksam (z. B. Omeprazol 1- bis 2-mal 40 mg p.o. oder via Magensonde)
<i>Bikarbonatgabe</i>	
↓	Hypoperfusionsinduzierte Azidose Bikarbonat sollte nicht zur Behandlung der hypoperfusionsinduzierten Laktatacidose mit einem Blut-pH ≥7,15 in der Absicht eingesetzt werden, die Herz-Kreislauf-Situation zu stabilisieren oder Vasopressoren einzusparen
Organdysfunktion »Niere«	
↑	Wahl des Nierenersatzverfahrens Zur Behandlung des akuten Nierenversagens sollte eines der beiden Nierenersatzverfahren – die kontinuierliche Nierenersatztherapie (»continuous renal replacement therapy«, CRRT, Hämod(dia)filtration) oder die intermittierende Hämodialyse – eingesetzt werden. Für die CRRT wird bei hämodynamisch instabilen Patienten eine bessere Verträglichkeit propagiert
↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«).	

2010a), sodass im Wesentlichen die generellen Therapieempfehlungen zur Behandlung dieser Rhythmusstörungen zum Tragen kommen. Generell ist allerdings bezüglich der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie aufgrund der negativ inotropen Effekte dieser Pharmaka Zurückhaltung zu üben; das Antiarrhythmikum der Wahl ist Amiodaron, z. B. bei tachykardem Vorhofflimmern (Werdan et al. 2010a).

Rechtsventrikuläre Infarkteteiligung (RVI) und kardiogener Schock

Eine RVI tritt mit einer **Häufigkeit** von 19–51% beim akuten inferoposterioren und von ca. 10% beim akuten anterioren Myo-

kardinfarkt auf. Bei 5% aller Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock ist dieser durch das Versagen des rechten Ventrikels bedingt, in 96% der Fälle ausgelöst durch einen Verschluss der rechten Koronararterie. In diesem Falle steigt die Krankenhaussterblichkeit auf 53%. Patienten mit im Vordergrund stehendem rechtsventrikulären Schock sind dabei jünger, haben seltener Vorinfarkte (26 vs. 40%), seltener einen Vorderwandinfarkt (11 vs. 59%) und seltener Mehrgefäßerkrankungen (35 vs. 78%). Der kardiogene Schock bei einem Infarkt mit RVI tritt früher ein als ein vom linken Herz ausgehender kardiogener Schock. Beim Vorliegen eines linksventrikulär bedingten kardiogenen Schocks kommt einer zusätzlichen rechtsventrikulären Schockkompo-

Tab. 6.16. Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Postintensivnachsorge und Rehabilitation. (Nach Werdan et al. 2010a)

Stationäre Weiterbehandlung (einschließlich der Phase I der Rehabilitation mit der Frührehabilitation im Akutkrankenhaus)

↑	Evaluation und Risikostratifizierung Ausmaß der koronaren Herzkrankheit, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Herzinsuffizienz mit Dokumentation der linksventrikulären Auswurf-fraktion und der NYHA-Klasse, Herzklappendysfunktion, Herzrhythmusstörungen, ggf. Herzfrequenzvariabilitätseinschränkung, Schilddrüsen-funktionsstörung, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz
↑	Patientenbetreuung auf Normalstation Zusätzlich zur täglichen Evaluation aller Organsysteme im Rahmen der bettseitigen Visite sollte insbesondere die Beachtung kardialer De-kompensationszeichen im Vordergrund stehen: pulmonal-venöse Stauung, Ödeme, Pleuraerguss, Gewichtszunahme, Arrhythmien, patholo-gische Herzfrequenz, Herzgeräusche, Dyspnoe
↑	Erhöhter Jugularvenendruck und Auftreten eines 3. Herztons Aus prognostischer Sicht besonders beachten

↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«).

nente keine unabhängige prognostische Bedeutung zu. Auch bei vorhandener Kenntnis beim behandelnden Arzt wird eine RVI häufig diagnostisch, prognostisch und therapeutisch vernachlässigt, obwohl sich die Prognose deutlich verschlechtert (Literatur in Werdan et al. 2010a).

Wichtig ist die rasche Diagnosesicherung mittels EKG und Echokardiographie (Tab. 6.17). Therapeutisch steht die Volumensubstitution im Vordergrund. Bei 50% der hypotonen Patienten ist allerdings die alleinige Volumensubstitution nicht ausreichend, sie benötigen zusätzlich noch inotrope Stimulation (Dobutamin, Noradrenalin).

Cave

Eine Vasodilatation v. a. des venösen Gefäßbettes sollte bei Rechtsherzinfarkt vermieden werden (Cave: Nitroglyzerin), da ein weiterer Abfall des rechtventrikulären Füllungsdrucks die Hypotonie verschlimmern würde.

Kritisch kann sich auch die Beatmungssituation darstellen, da die Wechselwirkungen von PEEP und Vorlaständerung nicht vorhersehbar sind. Insofern sollte PEEP nur zurückhaltend angewendet werden. Auch ein Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes sollte vermieden werden (Werdan et al. 2010a).

Tab. 6.17. Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Rechtsventrikuläre Infarkt-beteiligung und mechanische Infarkt-komplikationen. (Nach Werdan et al. 2010a)

Rechtsventrikuläre Infarkt-beteiligung

↑↑	Rechtspräkordiales EKG Obligatorisch bei allen Patienten mit inferior-posteriorem Infarkt, ebenso bei Infarktbedingtem kardiogenem Schock unklarer Genese
↑↑	Frühzeitiges Erkennen und Therapie-Monitoring einer RVI EKG mit rechtspräkordialen Ableitungen (ST-Hebung in rechtspräkordialer Ableitung V_{4R}) und Echokardiographie (Suche nach Zeichen des Rechtsherzversagens, nach Ausschluss einer Papillarmuskel- oder Septumruptur und einer Tamponade als Schockursache)
↑↑	Frühzeitige Reperfusion PCI oder – falls kein Herzkatheterlabor einsatzfähig ist – systemische Fibrinolyse
↑↑	Vorlast Adäquate rechtsventrikuläre Vorlastanhebung (ZVD-Richtgröße 15–20 mmHg) unter Kontrolle der hämodynamischen Effekte; Vorsicht bei der Volumengabe bei kombiniertem links- und rechtsventrikulärem Schock
↑↑	Inotropie Rechtsventrikuläre Inotropie soll gesteigert werden
↑	Bei Bradykardie Atropin (Einzeldosis bis 1,0 mg; Maximaldosis 3,0 mg) als Sofortmaßnahme; bei anhaltender Bradykardie Beginn mit Schrittmacherstimulation
↓	β-Blocker und Kalziumantagonisten Sollten wegen der negativ-inotropen Wirkung nicht gegeben werden

Mechanische Infarkt-komplikationen

↑	Post-Infarkt-Ventrikelseptumdefekt Nach initialer hämodynamischer Stabilisierung rascher operativer Versorgung zuführen
↑	Hämodynamisch relevante Ventrikelruptur Nach (echokardiographischer) Diagnosesicherung baldige operative Sanierung anstreben
↑↑	Infarktbedingte akute relative Mitralinsuffizienz Nach hämodynamischer Stabilisierung rasche operative Versorgung

↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«).
PCI perkutane Koronarintervention; ZVD zentraler Venendruck.

■ **Tab. 6.18.** Leitlinienempfehlungen »Infarktbedingter kardiogener Schock« – Überlebter Herz-Kreislauf-Stillstand. (Nach Werdan et al. 2010a)

Arrhythmiebehandlung	
↑↑	Kammerflimmern Sofortige Defibrillation, falls erforderlich auch mehrfach, da dies die einzige effektive Therapieoption ist
↑↑	Ineffektive Defibrillation Nach dreifacher ineffektiver Defibrillation (auch unter Einsatz unterschiedlicher Defibrillationsachsen bzw. Elektrodenpositionen): Adrenalin und Amiodaron
↓↓	Kein Einsatz von Klasse-Ic-Antiarrhythmika Aufgrund der stark leitungsverzögernden und häufig proarrhythmischen Wirkungen
↓↓	Dokumentierte Asystolie Keine Defibrillation
Systemische Fibrinolysetherapie	
↓↓	Patienten mit hochgradigem Verdacht auf Herzinfarkt als Ursache der pulslosen elektrischen Aktivität und primär erfolgloser Reanimation Keine systemische Fibrinolyse
Revaskularisationstherapie	
↑	Reanimierte Patienten mit rasch mittels Defibrillation behobenem Herz-Kreislauf-Stillstand Nach individueller Abwägung eine möglichst frühzeitige PCI in Erwägung ziehen, da damit zu rechnen ist, dass dadurch eine Prognoseverbesserung erzielt werden kann
Milde therapeutische Hypothermie	
↑	Milde Hypothermie (32–34%) für 12–24 h Bei komatösen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation, sowohl nach Reanimation wegen Kammerflimmerns als auch wegen Asystolie oder nach Herzstillstand im Krankenhaus
↑↑ starke Empfehlung (»soll«); ↑ Empfehlung (»sollte«); ↔ offen (»kann«); ↓ Ablehnung (»sollte nicht«); ↓↓ starke Ablehnung (»soll nicht«).	

Überlebter Herz-Kreislauf-Stillstand mit wiederhergestellter spontaner Zirkulation

Weit über 30% der im SHOCK-Trial (Hochman et al. 1999) randomisierten Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock waren zuvor im Rahmen eines Herzstillstandes primär reanimiert worden. Der plötzliche Herztod im Sinne eines »Out-of-Hospital-Cardiac-Arrest« (OHCA) zählt zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Kammerflimmern ist hierbei die häufigste beobachtete Ursache in den frühen Stadien des Herzstillstandes und wird oftmals durch eine akute Myokardischämie im Sinne eines ACS provoziert.

Die wesentlichen Behandlungsmaßnahmen bei Patienten mit überlebtem Herz-Kreislauf-Stillstand sind in ■ Tab. 6.18 zusammengefasst (Werdan et al. 2010a); zur Arrhythmiebehandlung ► Abschn. 6.4.2 und Werdan et al. (2010a), zur milden therapeutischen Hypothermie ► Abschn. 6.4.11 und Werdan et al. (2010a). Die Empfehlung, keine »blinde« systemische Fibrinolysetherapie bei ineffektiver kardiopulmonaler Reanimation durchzuführen, obwohl 70% der Herz-Kreislauf-Stillstände ein Herzinfarkt oder eine Lungenembolie zugrunde liegt, fußt auf den negativen Ergebnissen der TROICA-Studie (Bottiger et al. 2008).

Von grundlegender Bedeutung ist die Frage, ob man nicht nur bei wieder bewusstseinsklaren, sondern auch bei komatösen Patienten nach CPR eine Herzkatheteruntersuchung durchführen sollte. Aufgrund der Studiendaten lassen sich folgende Formulierungen empfehlen (Werdan et al. 2010a):

- Die Notfallkoronarangiographie und Notfall-PCI sollten bei Patienten mit ACS und Herzstillstand, die nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation wieder **bewusstseinsklar** sind, in gleicher Weise wie bei Patienten ohne Herzstillstand durchgeführt werden.

- Bei **komatösen Überlebenden eines Herzstillstandes** ist die dringliche PCI-Strategie sinnvoll, falls eine akute Myokardischämie im Sinne eines akuten Koronarsyndroms wahrscheinlich oder gesichert ist und eine realistische Hoffnung für eine neurologische Erholung besteht; letztere kann durch eine milde Hypothermiebehandlung (► Abschn. 6.4.11) verbessert werden.
- Eine Notfall-PCI kann bei ausgewählten Patienten ohne fortgeschrittene Herzerkrankung und signifikante Komorbiditäten **auch bei laufender kardiopulmonaler Reanimation** erfolgreich durchgeführt werden.

Mechanische Infarktcomplicationen

Mechanische Infarktcomplicationen (■ Tab. 6.17; Reynolds u. Hochman 2008; Werdan et al. 2010a) sind im Wesentlichen die Ventrikelseptumruptur, die akute Mitralinsuffizienz und die Ventrikeleruptur.

Ventrikelseptumruptur. Eine Ventrikelseptumruptur (Birnbaum et al. 2002; Menon et al. 2000 b) tritt bei 1–3% aller Infarkte innerhalb der ersten Woche auf und ist etwa gleich auf alle Infarktlokalisationen verteilt. Die Ruptur kann mit neuerlichen Herzschmerzen einhergehen. Typisch dafür ist das laute Holosystolikum mit Punctum maximum am linken Sternalrand, gelegentlich vergesellschaftet mit einem Schwirren.

Die Diagnose lässt sich echokardiographisch stellen (Ballal et al. 1993), der O₂-Sättigungssprung zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel lässt eine quantitative Shunt-Abschätzung zu. Neben der Shunt-Größe ist prognostisch auch die Lokalisation wichtig: Die hämodynamische Beeinträchtigung durch den Shunt wird v. a. durch die gestörte Compliance des rechten Ventrikels geprägt, wenn dieser – wie bei

einem Hinterwandinfarkt – ebenfalls infarziert ist (Held et al. 1988).

Die Hälfte der Patienten entwickelt einen kardiogenen Schock. Die Prognose wird in erster Linie vom Ausmaß der links- und rechtsventrikulären Infarzierung und weniger von der Größe des Defektes bestimmt (Cummings et al. 1997).

❗ Cave

Bei hämodynamischer Instabilität besteht nach Ansicht der meisten Autoren eine dringliche bzw. notfallmäßige Operationsindikation, da sich unter konservativer Therapie bei diesen Patienten häufig ein MODS entwickelt (Lemery et al. 1992; Cox et al. 1996; Killen et al. 1997).

Therapeutisch bietet nur die rasche operative Deckung des Defektes nach vorheriger IABP-Implantation (Mantovani et al. 2006; Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology 2005; Thiele et al. 2003; Cerin et al. 2003; Werdan et al. 2010a; ■ Tab. 6.17) und medikamentöser Stabilisierung (Nachlastsenkung mit Nitroprussidnatrium zur Shunt-Reduktion, ggf. in Kombination mit Katecholaminen) Aussicht auf Erfolg. Aber selbst bei frühzeitiger Operation muss mit einer Sterblichkeit von 73% im Vergleich zur Sterblichkeit von 95% bei abwartender Haltung gerechnet werden (Hochman et al. 1997). Der perkutane transluminale Verschluss einer Septumruptur gilt vorerst als experimentelle Methode (Thiele et al. 2009), ebenso andere Vorgehensweisen (Reynolds u. Hochman 2008).

Akute Mitralinsuffizienz

Definition

Die akute Mitralinsuffizienz (bei 1% aller Infarktpatienten; 0,4–5% aller Infarktodesfälle; 2–7 Tage, im Mittel 4 Tage nach Hinterwandinfarkt) kann entweder als Folge einer Papillarmuskeldysfunktion oder einer Papillarmuskelruptur entstehen. Meistens ist die Papillarmuskeldysfunktion von transien-ter Natur und führt nur zu einer milden Mitralinsuffizienz, während der Papillarmuskelabriss in der Regel ein refrak-tes Lungenödem und eine schwere Beeinträchtigung des Kreis-laufs hervorruft.

Die Mitralinsuffizienz infolge eines Papillarmuskelabris- ses findet sich typischerweise bei älteren Patienten mit erstmaligem, oft- mals eher kleinem Infarkt und nur leicht eingeschränkter Aus- wurffraktion; eine Insuffizienz infolge Dysfunktion des Halte- apparates – ohne Papillarmuskelabriss – tritt eher bei jüngeren Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und einge- schränkter Auswurffraktion auf (Calvo et al. 1997).

Frauen und ältere Infarktpatienten sind von der akuten Mi- tralinsuffizienz, die gemeinsam mit der Ruptur des Ventrikelsep- tums etwa 8% aller Schockinfarktpatienten ausmacht, häufiger betroffen. Möglicherweise führt die i.v.-Thrombolyse zu einem früheren Auftreten dieser Komplikation (Hochman et al. 2000). Bei der Mehrzahl der Patienten ist die rechte Kranzarterie oder der R. circumflexus das Infarktgefäß.

Bei bis zu 50% aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt lässt sich auskultatorisch oder echokardiographisch eine Mi- tralinsuffizienz nachweisen. Eine höhergradige Mitralinsuffi- zienz findet sich hingegen nur bei 3% aller Infarktpatienten; die Hälfte dieser Patienten entwickelt ein Lungenödem oder einen manifesten kardiogenen Schock (Tcheng et al. 1992).

Das Systolikum – in typischer Weise holosystolisch über dem Apex auszukultieren und in die Axilla ausstrahlend – ist sehr variabel. Es ist häufiger in der Mitt- oder Spätsystole zu hören, und in 38% der Fälle fehlt es. Das EKG kann neben den Infarkt- zeichen einen Rechtsschenkelblock oder laterale T-Wellen-Ver- änderungen aufweisen.

Die Dopplerechokardiographie sichert die Diagnose der Mi- tralinsuffizienz und kann häufig die Differenzierung zwischen der ischämischen Papillarmuskeldysfunktion und der Papillar- muskelnekrose vornehmen (Zotz et al. 1993). Das hämodyna- mische Monitoring zeigt eine Abnahme des HZV und das Auf- treten einer v-Welle in der Pulmonalkapillare (■ Tab. 6.2).

⦿ Beim Auftreten einer infarktbedingten akuten Mitralinsuffizienz soll nach hämodynamischer Stabilisierung mit einem kreislauf- unterstützenden System (z. B. IABP), das die Koronarperfusion verbessert, eine rasche operative Versorgung angestrebt wer- den (Werdan et al. 2010a).

Die Letalität innerhalb der ersten 24 h kann bis zu 50% betragen. Nach initialer Stabilisierung mit Vasopressoren, Nachlastsen- kung (typischerweise mit dem gut steuerbaren Nitroprussid- natrium) und Implantation der IABP muss bei der Papillarmus- kelruptur zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein Klappenersatz (ggf. mit Anlegen eines aortokoronaren Bypasses) durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Frühoperation (Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology 2005; Tava- koli et al. 2002) sind mit einer Letalität von 44% deutlich besser als die der Spätoperation (Letalität 78%; Thompson et al. 2000). Falls eine Papillarmuskelruptur sicher auszuschließen ist und »nur« eine Papillarmuskelischämie vorliegt, kann eine PCI des den betroffenen Papillarmuskel versorgenden Koronargefäßes in Betracht gezogen werden.

Ventrikelruptur. Die Ruptur der freien Ventrikelwand (Figueras et al. 2001; Slater et al. 2000) geht mit einer Letalität von 90% einher. Sie tritt am häufigsten zwischen dem zweiten und achten Tag nach Infarkt auf, aber jede dritte Ruptur findet bereits inner- halb der ersten 24 h statt. Sie betrifft häufiger Frauen, den Erstin- farkt, den Vorderwandinfarkt, den älteren Patienten und Hyper- toniker. Sie wird gehäuft bei vorausgegangener Medikation mit Kortikoiden und Antiphlogistika gesehen. Der frühzeitige Ein- satz von Thrombolytika scheint die Inzidenz zu senken, der späte Einsatz sie zu erhöhen.

Die Ruptur der freien Wand führt zum Hämoperikard und zur raschen Perikardtamponade. Oft kommt es zu neuerlichen starken Herzschmerzen mit sofortiger elektromechanischer Ent- kopplung. Am häufigsten führt der einseitige Einriss zum Tod; subakute Einrisse können jedoch ebenfalls als akute Tamponade, als großer Perikarderguss oder als chronisches Pseudoaneurysma imponieren.

⦿ Der akute Schock nach Infarkt muss immer an die Diagnose ei- ner Ventrikelruptur denken lassen. Eine sofortige Perikardpunk- tion kann zur vorübergehenden Stabilisierung führen, die zur zügigsten Diagnostik (Echokardiographie: Perikarderguss) und Operation genutzt werden muss.

Sehr selten wird eine Ventrikelruptur überlebt, nur dann, wenn der Patient schnellstens (Richtwert: 1 h) an die Herz-Lungen- Maschine angeschlossen wird und der Einriss erfolgreich über- näht werden kann (Task Force on Acute Heart Failure of the

European Society of Cardiology 2005; Antman et al. 2008). Das geronnene Blut im Perikardbeutel verstopft sehr schnell eine Perikarddrainage; dies spricht für die Reanimation am offenen Thorax.

Spezifische kardiogene Schockformen

Extrakardial-obstruktive Schockformen. Zahlreiche Erkrankungen sehr unterschiedlicher Ätiologie können in einen kardiogenen oder einen ekstrakardial-obstruktiven Schock münden (■ Tab. 6.1). Nach entsprechender Diagnostik wird sich die Therapie zunächst einerseits darauf konzentrieren, eine Besserung der Pumpfunktion des Herzens zu erzielen, sowie andererseits versuchen, kardiale und ekstrakardiale Obstruktionen zu beseitigen (z. B. Punktion eines tamponierenden Perikardergusses, Thrombolyse bei massiver Lungenembolie) oder schockauslösende Rhythmusstörungen zu beherrschen (z. B. kardiopulmonale Reanimation). Man wird dann bestrebt sein, die Therapie in eine kausale münden zu lassen, soweit dies möglich ist.

Dekompensierte Aortenklappenstenose. Bei aktueller Inoperabilität eines Patienten mit dekompensierter Aortenklappenstenose und Schock kann auf der Intensivstation bei sorgfältigem invasiven hämodynamischen Monitoring eine Nachlastsenkung mit Nitroprussidnatrium zur Entlastung des Ventrikels versucht werden (Khot et al. 2003), und auch die Aortenklappenvalvuloplastik kann im Einzelfall zur Rekompensation beitragen und damit die Voraussetzungen für den späteren Klappenersatz schaffen (Melzer et al. 2001; Reith u. Werdan 2005).

Fulminante Myokarditis. Bei diesen Krankheitsverläufen kann die Implantation eines Herzunterstützungssystems erforderlich werden (Garatti et al. 2004; Winkel u. Parrillo 2002), entweder als »bridge to recovery« oder aber als »bridge to transplantation«.

Perioperativer Herzinfarkt mit Schockentwicklung. Wegen der häufig nur kurz zurückliegenden Operation muss bei Auftreten eines Herzinfarkts häufig auf die i.v.-Thrombolyse verzichtet werden, obwohl die Erfolgchancen wegen des meist kurzen Zeitintervalls zwischen Infarktbeginn und Infarktdiagnostik günstig wären. In solchen Fällen sollte – wann immer möglich – die Akut-PCI auch des beatmeten Patienten in Erwägung gezogen werden (Fleischer et al. 2007).

Intoxikationen mit kardiodepressiven und vasotoxischen Substanzen. Trotz der potenziell akut lebensbedrohlichen Situation ist die Langzeitprognose dieser Patienten nach erfolgreicher Akutbehandlung in der Regel sehr günstig. Dies rechtfertigt auch den Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses für einige Stunden, falls die konventionellen Detoxikationsmaßnahmen und die symptomatische Therapie zu keiner Herz-Kreislauf-Stabilisierung führen (Schmidt et al. 1998).

Herzverletzungen. Offene, aber auch stumpfe Thoraxtraumen mit Schockentwicklung sollten immer an eine Herzverletzung denken lassen. Nach rascher Diagnosestellung ist hier die sofortige Herzoperation häufig lebensrettend.

Weitere Formen. Spezielle Schockformen stellen dar:

- **Schock während perkutaner Koronarintervention** (evtl. IABP, Notfall-ACB); zur Schockverhinderung evtl. IABP-/Impella-gestützte (Sjaww et al. 2009b) Hoch-Risiko-PCI

- **Low-Cardiac-Output-Syndrom** bei herzchirurgischen Operationen (medikamentös inklusive Katecholamine, Levosimendan, Phosphodiesterasehemmer, IABP, weitere Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme)
- **Rechtsherzdekompensation/-schock** infolge pulmonaler Hypertonie: ► Kap. 11
- **Akute Rechtsherzinsuffizienz** bei Lungenembolie: ► Kap. 10
- **Rechtsherzdekompensation** bei herzchirurgischen Eingriffen infolge pulmonaler Hypertonie (► Kap. 10 und Kap. 11)
- **Rechtsherzdekompensation** bei ARDS ► Abschn. 6.2.

6.6.2 Septischer Schock

Der septische Schock (Werdan et al. 2009a) ist von allen Schockformen wahrscheinlich das komplexeste Krankheitsbild. Es ist initial vom bakteriellen Erreger und seiner Toxinausschüttung geprägt. Mit zunehmender Krankheitsdauer tritt jedoch der Keim zurück, und die Krankheitssymptome spiegeln die inadäquate, übermäßig gesteigerte, den Patienten selbst schädigende Abwehrreaktion des Kranken wider, die letztlich zum MODS führt (■ Abb. 6.6), und häufig mit letalem Ausgang.

Trotz des gewachsenen Verständnisses des Krankheitsablaufs und neuer Therapieansätze konnte die hohe Letalität des septischen Schocks von 40–60% bisher noch nicht wesentlich gesenkt werden. Die Sepsishäufigkeit ist zunehmend. In Deutschland erkranken jährlich etwa 154.000 Patienten an einer Sepsis, und 66.000 Patienten versterben daran.

Wesentliches zur Klassifikation und Ätiologie ► Abschn. 6.1.5, zur Pathophysiologie ► Abschn. 6.2.3 zur Basisdiagnostik ► Abschn. 6.3.2 und Basistherapie ► Abschn. 6.4 und zum MODS ► Abschn. 6.5.

Hämodynamik

Die typischen Herz-Kreislauf-Veränderungen bei gramnegativem und grampositivem septischen Schock sind:

- Blutdruckabfall infolge der ausgeprägten Vasodilatation,
- Erniedrigung des SVR bis auf 30% der Norm,
- kompensatorische Zunahme von HZV, Schlagvolumenindex und Schlagarbeitsindex.

Fehlt eine relative kardiale Vorschädigung, so liegen die gemessenen Herzleistungsparameter dabei auch beträchtlich höher als die gesunder Probanden mit einem normalen SVR um $1100 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ (■ Abb. 6.28).

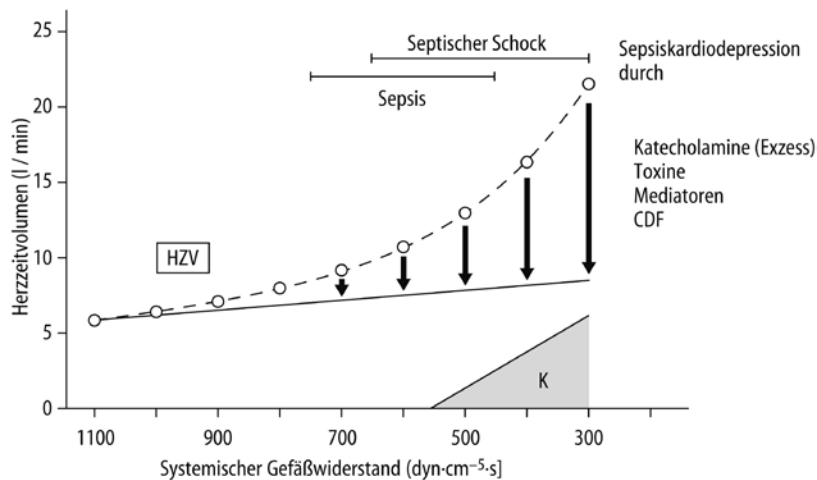
Ätiologie

Nur noch bei ca. 30% der Patienten mit Sepsis und septischem Schock finden sich positive Blutkulturen, und die Prognose dieser Patienten ist weder günstiger noch ungünstiger als die der Patienten mit negativer Blutkultur.

Ein Wandel hat sich im Erregerspektrum der Sepsis und des septischen Schocks ergeben: Neben gramnegativen Keimen finden sich zunehmend (ca. 50%) grampositive Keime als Sepsiserreger; hierbei stellen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und Streptokokken die wesentlichen pathogenen Keime dar (► Abschn. 6.1.5).

Klinische Symptome

Das initiale Bild des floriden septischen Schocks mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie, Hypotension, Tachypnoe und ge-



■ **Abb. 6.28.** Myokarddepression in der Sepsis. Zur Aufrechterhaltung eines MAP von 90 mmHg (bei einem rechtsatrialen Mitteldruck von 10 mmHg) wäre bei zunehmender Vasodilatation (Abfall des systemischen Gefäßwiderstands) der errechnete Anstieg des HZV (*offener Kreis-offener Kreis*) erforderlich; MAP [mmHg] – rechtsatrialer Druck [mmHg] = systemischer Gefäßwiderstand (Normwert $1100 \pm 200 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$) \times

HZV [l/min] : 80. Die tatsächlich in der Sepsis gemessenen Herzzeitvolumina liegen jedoch in der Regel niedriger (-); mögliche Erklärungen dafür sind kardiodepressive Effekte durch Katecholamine, Bakterientoxine, Sepsismediatoren und den kardiodepressiven Faktor (CDF), ► Abschn. 6.2.8. HZV Herzzeitvolumen, K Katecholamintherapie zur Blutdruckstabilisierung

trübtem Sensorium bereitet bei der Erkennung keine Schwierigkeiten.

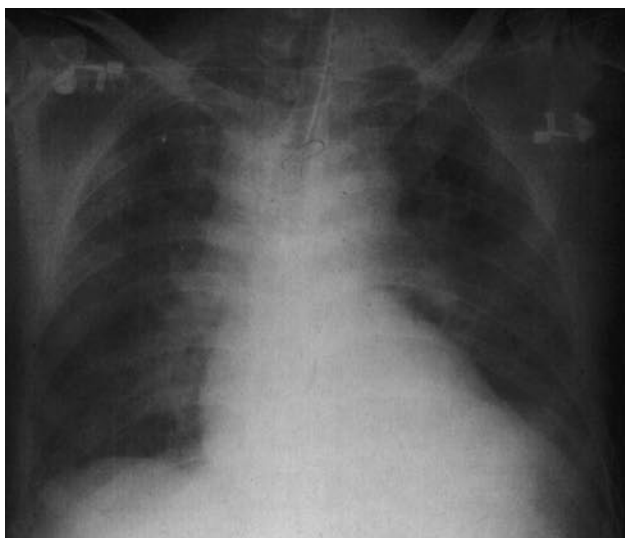
Weitere Symptome können auf den Infektionsort hinweisen:

- steifer Hals und Kopfschmerzen: Meningismus,
- abdominelle Schmerzen und Abwehrspannung: Peritonitis,
- Flankenschmerzen und Dysurie: Pyelonephritis und
- Brustschmerzen und Auswurf: Pneumonie (■ Abb. 6.29a, b).

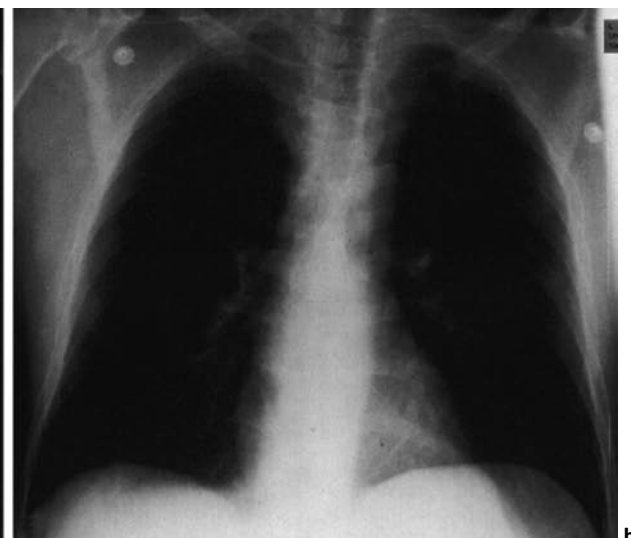
Durch die früh einsetzende Therapie mit Volumensubstitution, Vasopressoren, inotropen Substanzen und Antibiotika lässt sich die im Spontanverlauf auftretende Vasomotoren- und Kreislaufinstabilität initial meist rasch beherrschen und innerhalb von 24–96 h unter adäquater Volumentherapie normalisieren. In dieser Frühphase können die klinischen Symptome von kalter

zyanotischer Haut bis zur warmen, gut durchbluteten Haut wechseln. Jedes Organsystem kann in dieser Phase der Kreislaufinstabilität betroffen sein und bei stärkerer Einschränkung der Durchblutung eine Dysfunktion entwickeln (Ikterus, Hypoxie, Oligurie, Verwirrtheit). Das Auftreten dieser Symptome in der Frühphase muss als ungünstiges Zeichen gewertet werden; es kann die Entwicklung eines MODS anzeigen.

Unter Fortführung der adäquaten Substitution mit den notwendigen Volumina wird es in wenigen Tagen durch die Gefäßschädigung zu einer massiven Exsudation und Ödembildung kommen, mit leicht verletzbarer, prall gespannter Haut und warmer Peripherie, wie es für den hyperzirkulatorischen, adäquat volumensubstituierten Patienten charakteristisch ist.



a



b

■ **Abb. 6.29.** Thoraxröntgenaufnahme eines 40-jährigen Patienten mit ARDS und einem stark vergrößerten Herz infolge einer Pneumokokkensepsis. **a** Bilaterale, zentral betonte Infiltrate bei Klinikaufnahme; **b** Kon-

trollaufnahme bei Entlassung mit Restitutio ad integrum. (Aus König et al. 1996; mit freundlicher Genehmigung von Prof. König, Memmingen)

- Die typische Sepsissymptomatik kann in der Frühphase auch fehlen (z. B. bei der Betreuung in der Notaufnahme; Donnino et al. 2002; Rivers et al. 2001; Wilhelm u. Werdan 2009).

Alkoholranke, Diabetiker, ältere Patienten, Neugeborene, Patienten mit Neutropenie, Urämie, Leberzirrhose, Lymphom, Leukämie oder mit einer Glukokortikoidtherapie sowie Unterernährte können bei manifester Sepsis nur ganz geringe Zeichen einer Infektion aufweisen; dies kann die Diagnostik sehr erschweren. Beim Auftreten von Kreislaufinstabilität und Hypotonie bei diesen Patienten wird man üblicherweise nicht zuerst an eine Sepsis als Ursache denken. Fieber kann fehlen, oder es kann sogar eine Hypothermie vorliegen. Hyperventilation und Vigilanzstörungen können die einzigen frühen, wenig auffälligen Zeichen einer Sepsis sein.

Bei infektionsgefährdeten Patienten muss man an diese Möglichkeit auch bei untypischem und abgeschwächtem Verlauf denken: Übelkeit, Erbrechen, geänderter Appetit, Hyperventilation, Lethargie, Verwirrtheit und Änderungen der Körpertemperatur gehören dazu. Besonders bei infektionsgefährdeten Patienten muss man darauf immer gefasst sein. Eine vollständige Anamnese und körperliche Untersuchung kann wertvolle Hinweise liefern: Pustulöse Läsionen können auf eine bakterielle oder Pilzinvasion der Haut hinweisen; nekrotisierende oder bullöse Hautläsionen (Ecthyma gangraenosum) finden sich bei gramnegativen, insbesondere *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen. Bei Fungämie kann die Spiegelung des Augenhintergrunds Retinaläsionen aufdecken.

- Foudroyant verlaufende septische Schockerkrankungen sind das Toxinschocksyndrom, das toxinschockähnliche Syndrom, die Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom) und die Pneumokokkensepsis (■ Abb. 6.29a,b).

Die beiden Toxinschocksyndrome werden durch das TSST-1 von *Staphylococcus aureus* bzw. durch das SPE von Streptokokken produziert. Beide Toxine haben Superantigeneigenschaften (► Abschn. 6.2.5); dies könnte den dramatischen klinischen Verlauf über eine massive Zytokinfreisetzung erklären. Beim Verdacht auf eine der genannten Erkrankungen müssen die Erkrankten auf die Intensivstation gebracht werden. Hier muss schnellstmöglich mit der Antibiotika- und der symptomatischen Schocktherapie sowie einer engmaschigen Überwachung begonnen werden, da sich sehr rasch ein Schock entwickeln kann.

Akute septische Kardiomyopathie

Die toxische Vasodilatation mit massivem Blutdruckabfall könnte ein gesundes Herz durch einen drastischen HZV-Anstieg kompensieren (■ Abb. 6.28). Eine so weitgehende Kompensation der erniedrigten Nachlast, d. h. ein wesentlicher Anstieg des HZV wie in ■ Abb. 6.28 beschrieben, wird im septischen Schock nur selten beobachtet, v. a. nicht bei protrahierten Verläufen: Die Pumpfunktionsparameter des Herzens sind dabei zwar im Vergleich zu gesunden Probanden mit normalem SVR meist nicht erniedrigt oder sogar leicht erhöht, berücksichtigt man jedoch die inverse Korrelation mit dem SVR (■ Abb. 6.28), so wird die eingeschränkte Pumpleistung des Herzens bei vielen Patienten bereits in der hyperdynamen Phase des septischen Schocks und sogar bereits bei septischen Patienten mit noch normalem Blutdruck rasch evident.

Die Erklärung für die nur inadäquate Steigerung der Herzförderleistung ist eine potenziell reversible, multifaktorielle Herz-

schädigung in der Sepsis, die durch klinische Befunde belegt werden kann.

Als Charakteristika der akuten septischen Kardiomyopathie (Müller-Werdan u. Werdan 2005; Müller-Werdan et al. 2006) sollen hier die Folgenden genannt werden:

- HI, bezogen auf den erniedrigten SVR, nur inadäquat gesteigert,
- Schlagvolumen nicht adäquat gesteigert,
- links- und rechtsventrikuläre Auswurfraction vermindert,
- regionale und globale Kontraktionsstörungen,
- Herz erheblich dilatiert (■ Abb. 6.29a, b),
- Zunahme der Ventrikel-Compliance,
- Kontraktions- und Relaxationsstörung,
- Koronararterien dilatiert, hoher Koronarsinusfluss,
- kardiale Funktionsstörungen, potenziell reversibel
- ausgeprägte kardiale autonome Dysfunktion mit prognostischer Relevanz (Werdan et al. 2009b).

Für diese potenziell reversible Myokarddepression kommt ursächlich nicht nur eine catecholaminbedingte Schädigung infrage, sondern auch eine Inotropiebeeinträchtigung durch Bakterientoxine, Sepsismediatoren und kardiodepressive Faktoren. Der Begriff der sekundären Kardiomyopathie beinhaltet eine Myokardschädigung im Rahmen einer Systemerkrankung. Demzufolge ist die septische Herzschiädigung in die Gruppe der sekundären Kardiomyopathien einzuordnen: Das Bild dieser akuten septischen Kardiomyopathie wird klinisch und experimentell zunehmend offenkundig (Müller-Werdan et al. 2006; Müller-Werdan u. Werdan 2005). Sie findet sich in vergleichbarem Schweregrad bei verschiedenen Formen der gramnegativen, der grampositiven Sepsis und der Pilzsepsis. Bei jedem Patienten mit drohendem oder manifestem septischen Schock sollte die akute septische Kardiomyopathie in dreierlei Weise zum frühestmöglichen Zeitpunkt charakterisiert werden, und zwar nach:

- Schweregrad,
- funktioneller Relevanz und
- Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen.

Schweregrad. Die Beurteilung der Herzfunktionsparameter – Herzzeitvolumen, Herzindex – (Müller-Werdan u. Werdan 2005) erfolgt in Abhängigkeit vom SVR mithilfe von PAK oder PiCCO; echokardiographisch (transthorakal, transösophageal) wird der Schweregrad bei Nichtbeachtung der erniedrigten Nachlast (■ Abb. 6.28) häufig unterschätzt. Eine Quantifizierung der septischen Kardiomyopathie ist als HZV in Relation zum systemischen Gefäßwiderstand (■ Abb. 6.28) möglich. 50% der Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock haben eine mäßige bis starke Pumpfunktionsstörung, v. a. die später versterbenden Patienten.

Funktionelle Relevanz. Die funktionelle Relevanz ist umso bedeutungsvoller, je ausgeprägter die Organperfusion und damit die Organfunktion in der Sepsis und im MODS bereits beeinträchtigt sind: SIRS – Sepsis – sepsisinduzierte Hypotonie/MODS/schwere Sepsis – septischer Schock – refraktärer septischer Schock. Die kardiale autonome Dysfunktion vermindert weiterhin die Funktionalität der Herzfunktion: Sie lässt sich im 24-h-Langzeit-EKG als Einschränkung der HRV messen. Insbesondere die hochgradige Reduktion des Vagusaktivitätsmarkers »very low frequency« (VLF) auf Werte <ln VLF 3,9 zeigt eine sehr ungünstige Prognose an (Werdan et al. 2009b).

Vorliegen kardialer Begleiterkrankungen. Die kardialen Begleiterkrankungen können sich zusätzlich auf die Herzfunktion ungünstig auswirken. Quantitativ dürfte das Zusammentreffen einer septischen Herzschädigung mit einer KHK die größte Rolle spielen (Raper u. Sibbald 1988); hierbei kommt es zu einer Überlagerung der septisch bedingten Myokarddepression mit der Myokardischämie.

Das bei Vasodilatation gesteigerte HZV erfordert einen höheren myokardialen O_2 -Verbrauch, der bei fixierten Koronarstenosen zur Verstärkung einer regionalen Myokardischämie führen kann. Eine laufende antianginöse Therapie mit β -Rezeptorenblockern, Nitraten und Kalziumantagonisten kann wiederum die labile Herz-Kreislauf-Situation des Septikers verschlechtern. Auf die erhöhte Volumenempfindlichkeit dieser »steifen Ventrikel« ebenso wie auf die Bevorzugung des Dobutamins gegenüber dem Dopamin wurde bereits hingewiesen.

Rechtsventrikuläre Dysfunktion

Zur Identifizierung dieser Zielgruppe mit rechtsventrikulärer Dysfunktion (in einer Untersuchung 40% aller Patienten mit septischem Schock; Redl et al. 1993) dient die auf <45% reduzierte rechtsventrikuläre Auswurfraction. Diese kann mithilfe eines modifizierten PAK, des REF-Katheters, gemessen werden. Bei Patienten mit einer rechtsventrikulären Auswurfraction von weniger als 45% ließ sich der Blutdruck durch alleinige Flüssigkeitssubstitution nicht stabilisieren; positiv-inotrope und/oder vasoaktive Pharmaka waren obligat, um einen ausreichenden Perfusionsdruck ($MAP > 60$ mmHg) nach der Flüssigkeitsgabe zu erzielen und aufrechtzuerhalten.

Persistieren Hypotonie und Schock nach der Volumenkorrektur, so wird als nächster Schritt der differenzialdiagnostische Einsatz von Katecholaminen empfohlen: bei normaler rechtsventrikulärer Auswurfraction Noradrenalin; bei erniedrigter rechtsventrikulärer Auswurfraction die Kombination von Noradrenalin und Dobutamin.

Therapie

ⓘ Cave

Der septische Schock stellt ein bereits weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium dar.

Er ist in der Regel hyperdynam ($HI > 5,5$ l/min/m²; $SVR \leq 600$ dyn \times s \times cm⁻⁵) und nur in der Spätphase oder bei nichtausreichender Volumensubstitution hypodynam ($HI < 2,5$ l/min/m², $SVR \geq 1200$ dyn \times s \times cm⁻⁵). Die zurzeit noch weitgehend symptomatische Behandlung beinhaltet zunächst die rasche und adäquate Volumensubstitution, ggf. gefolgt und unterstützt durch den Einsatz von Katecholaminen.

Die mikrobielle Diagnostik (Blutkulturen und organbezogener Keimnachweis), die Fokuselimination und der Beginn einer antibiotischen Therapie leiten bereits zu den kausalen Maßnahmen über. Sepsis und septischer Schock können ein facettenreiches MODS induzieren, das die Prognose des Patienten entscheidend prägt.

Das Konzept der Therapie des septischen Schocks besitzt mehrere Eckpfeiler (Reinhart et al. 2010):

- antiinfektiöse Therapie, in den meisten Fällen Antibiotika,
- Beherrschung der Schocksymptomatik,
- Fokuselimination und Behandlung der Grundkrankheit,
- supportive Therapie des MODS,
- generelle Intensivmaßnahmen und Ernährung,

- adjunktive Therapie: Versuche, in das Toxin-/Mediatornetzwerk modulierend einzugreifen, und
- Sepsisprophylaxe bei gefährdeten Patienten.

Die deutsche Sepsis-Leitlinie ist 2010 aktualisiert worden (Reinhart et al. 2010).

Antiinfektiöse Maßnahmen und Fokussanierung

- ⓘ Wann immer möglich, stellt die rasche chirurgische Fokussanierung die effektivste Behandlung des septischen Schocks dar.

Zur Diagnostik sollten rasch mindestens 2 getrennt gezogene Blutkulturen und entsprechende andere Keimproben abgenommen werden. Innerhalb einer Stunde nach Diagnosestellung ist die erste Antibiotikagabe sicherzustellen!

Die innerhalb der ersten Stunde nach Diagnosestellung der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks begonnene Antibiotikatherapie hat, in Unkenntnis des Erregers, meist »kalkuliert« zu beginnen: Sie muss den pathogenen Keim unter Einbeziehung anamnestischer Daten, des klinischen Befundes und der geographischen Antibiotikaresistenzlage mit ausreichender Wahrscheinlichkeit erfassen, obwohl eine klinische Unterscheidung von gramnegativem und grampositivem Schock nur in seltenen Fällen möglich sein dürfte.

Zielorientierte frühzeitige Herz-Kreislauf-Therapie

Mit einer innerhalb der ersten 6 h auf der Notaufnahme begonnenen, an hämodynamischen Zielkriterien orientierten Volumen- und Katecholamintherapie (► Übersicht 6.7) lässt sich bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock die 28-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zur »konventionellen Intensivtherapie« von 49 auf 33% senken (Rivers et al. 2001). Neu an diesem im Vergleich zu früheren »sauerstoffzielorientierten«, bisher erfolglos gewesenen Ansätzen ist der sehr frühe Beginn der Behandlung. Dennoch darf dieses »Erfolgsrezept« nicht kritiklos von der Notaufnahme auf die Intensivstation übertragen werden: Der noch nicht anbehandelte »Notfallsepsispatient« unterscheidet sich hämodynamisch beträchtlich von dem klassischen »Intensivstationsepsispatienten« (Wilhelm u. Werdan 2009).

Übersicht 6.7. Zielorientierte Herz-Kreislauf-Therapie der schweren Sepsis und des septischen Schocks in der Notaufnahme innerhalb der ersten 6 h. (Mod. nach Rivers et al. 2001; Reinhart et al. 2010)

- Konzept: Die ersten 6 h sind die wichtigsten!
 - Ziele: VZD 8–12 mmHG, $65 \geq MAP$ (mmHG), $S_{cv}O_2 \geq 70\%$, Laktat $\leq 1,5$ mmol/l bzw. Abfall, Diurese $\geq 0,5$ ml/kgKG/h
 - Zentraler Venenkatheter: kontinuierliche Messung von $S_{cv}O_2$
 - 500–1000 ml Kristalloide über 30 min, Wiederholung nach Wirkung
 - Vasopressoren/Vasodilatoren falls erforderlich
 - $S_{cv}O_2 < 70\%$ und Hämatokrit $< 30\%$ → Erythrozytenkonzentrate
 - $S_{cv}O_2 < 70\%$ und Hämatokrit $> 30\%$ → Dobutamin 2,5 μ g/kgKG/min
 - (↑ alle 30 min 2,5, max. 20 μ g/kgKG/min)
- VZD zentraler Venendruck, MAP mittlerer arterieller Blutdruck, $S_{cv}O_2$ zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Flüssigkeitstherapie

- Sepsispatienten sind durch ein absolutes und ein relatives intravasales Volumendefizit charakterisiert. Die sofortige und adäquate Flüssigkeitstherapie ist der entscheidende erste Schritt zur Behandlung des septischen Schocks (Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Hydroxyäthylstärke soll aufgrund der negativen Ergebnisse der VISEP-Studie (Brunkhorst et al. 2008) nicht mehr angewendet werden, ebensowenig andere künstliche kolloidale Lösungen. Empfohlen wird zur hämodynamischen Stabilisierung ein Volumensersatz mit kristalloiden Lösungen; erwogen werden kann auch die Gabe von Albumin (Reinhart et al. 2010).

Erythrozytentransfusion. Bei einem Hämatokrit <30% und gleichzeitig einer auf <70% erniedrigten $S_{cv}O_2$ wird die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zur Anhebung des Hämatokrits auf $\geq 30\%$, zumindest in der Frühphase der Sepsis innerhalb der ersten 6 h auf der Notaufnahme, empfohlen (Rivers et al. 2001; ► Übersicht 6.7). Ansonsten gilt die Empfehlung, Erythrozytenkonzentrate bei einem Hämoglobinwert <4,3 mmol/l zu geben und das Hb auf einen Wert von 4,3–5,6 mmol/l anzuheben. Erythropoetin wird nicht zur Behandlung der Anämie im Rahmen einer schweren Sepsis empfohlen (Reinhart et al. 2010).

Therapie mit Inotropika und Vasopressoren. Die Sepsis-Leitlinien (Reinhart et al. 2010) empfehlen folgendes Vorgehen:

- Besteht trotz Volumentherapie weiterhin ein eingeschränktes Herzzeitvolumen: **Dobutamin als Katecholamin der ersten Wahl.**
- Bei Persistenz der linksventrikulären Pumpfunktionsstörung trotz Dobutamin: Behandlung mit **Adrenalin, Phosphodiesterase-Hemmern** oder **Levosimendan** kann erwogen werden. Bei Phosphodiesterasehemmern und Levosimendan muss allerdings mit einer Verstärkung der im septischen Schock vorhandenen Vasodilatation gerechnet werden.
- Die Verwendung von **Dopexamin** kann **nicht** empfohlen werden.
- Wenn die Volumentherapie nicht ausreicht, um einen adäquaten arteriellen Mitteldruck (>65 mmHg) zu erzielen bzw. die Organperfusion aufrechtzuerhalten, wird empfohlen, vasopressorische Katecholamine – **Noradrenalin** als Substanz der ersten Wahl – anzuwenden.
- Die routinemäßige Anwendung von **Vasopressin** kann **nicht** empfohlen werden.
- Der Einsatz von **niedrig dosiertem Dopamin** zur Nephroprotektion kann **nicht** empfohlen werden.

Die Schocksymptomatik in der Sepsis kann 2 Ursachen haben:

- Die septische Vaskulopathie führt zum Blutdruckabfall infolge Vasodilatation.
- Die septische Kardiomyopathie bewirkt einen Blutflussabfall infolge verminderter Herzauswurfleistung.

Beides muss durch Volumensubstitution und Katecholamine bestmöglichst ausgeglichen werden.

- Für die Differenzialtherapie mit Katecholaminen ist es hilfreich, sich das quantitative Ausmaß der Vasodilatation (Nachlastsenkung) anhand des erniedrigten SVR (■ Abb. 6.28) und das Ausmaß der Myokarddepression anhand des nachlastbezogenen HZV (■ Abb. 6.28) vor Augen zu führen.

Dominiert die Vasodilatation (niedriger Blutdruck, SVR stark erniedrigt) bei relativ wenig eingeschränkter Pumpfunktion ($HI >4,0$ l/min/m²), so ist ein primär vasopressorisches Katecholamin wie Noradrenalin angezeigt. Steht die Myokarddepression im Vordergrund (niedriger $HI <4,0$ l/min/m², SVR normal oder erniedrigt), so empfiehlt sich primär der Einsatz des inotropen Dobutamins (Müller-Werdan u. Werdan 2005).

Eine umfassende Darstellung aller Leitlinien-Therapieempfehlungen der Deutschen Sepsis-Gesellschaft finden sich in (Reinhart et al. 2010). An dieser Stelle sollen nur noch einige wenige, zur Erstauflage der Leitlinie differierende Empfehlungen ohne Anspruch auf Vollständigkeit angesprochen werden:

- Es wird empfohlen, die selektive Darmdekongestion (**SDD**) oder die selektive orale Dekongestion (**SOD**) bei Patienten mit voraussichtlich längerer Beatmungsdauer (>48 h) anzuwenden.
- Es werden konkrete Empfehlungen zur **Antibiotikatherapie** ausgesprochen.
- Niedrig dosiertes, intravenös verabreichtes **Hydrokortison** in einer Dosierung von 200–300 mg/Tag kann nach der gegenwärtigen Datenlage (Negativergebnis der CORTICUS-Studie (Sprung et al. 2008) in der Behandlung von Patienten mit septischem Schock **nicht** mehr empfohlen werden.
- Die routinemäßige Anwendung einer intensivierten intravenösen **Insulintherapie** kann **nicht** empfohlen werden.
- Rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (**rhAPC**) wird bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und hohem Sterberisiko (Mehrfachorganversagen oder APACHE-II-Score >25) empfohlen, die keine Kontraindikationen für die Anwendung von rhAPC aufweisen.
- Der Einsatz von intravenösem Immunglobulin GMA (**ivIgGMA**) in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock kann erwogen werden.
- Der Einsatz von intravenösem Immunglobulin G (**ivIgG**) in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock wird **nicht** empfohlen.
- Der Einsatz von Selen kann erwogen werden.

6.6.3 Hypovolämischer Schock

Klinische Symptome

- Blasse, schweißige Haut, Tachykardie und Tachypnoe, Olig-/Anurie und Vigilanzstörung gehören zu den typischen Zeichen eines hypovolämischen Schocks (Groeneveld 2001).

Die peripheren Venen sind kollabiert, und der Jugularvenendruck ist niedrig, es sei denn, der hypovolämische Schock ist mit einer Einflussstauung, z. B. durch myokardiales Pumpversagen, Perikardtamponade oder Pneumothorax, assoziiert. Die Akren sind kühl, und v. a. bei älteren Patienten kann es zum Absinken der Körpertemperatur kommen. Die kapilläre Füllung ist vermindert.

Weitere klinische Zeichen des hypovolämischen Schocks sind periphere Zyanose, verminderter Hautturgor und trockene Schleimhäute. Die Patienten klagen über Durst, Schwitzen und Kurzatmigkeit; sie sind ängstlich. Im schweren Schock werden die Patienten zunehmend apathisch oder verwirrt. Der Blutdruck kann nichtinvasiv nicht mehr messbar sein, oder es kann ein großer Gradient zwischen blutig und unblutig gemessenem Blut-

druck nachweisbar sein. Die Hypotension kann im Sitzen oder orthostatisch verstärkt sein. Die atembabhängigen Schwankungen des systolischen arteriellen Blutdrucks sind intensiviert. Die typischerweise zu beobachtende Tachykardie kann durch die vorausgegangene Einnahme von β -Rezeptorenblockern ausbleiben. Gelegentlich kommt es zu einer Bradykardie.

Der zur Abschätzung des Volumen-/Blutverlustes berechenbare Schockindex [Quotient aus Puls und systolischem Blutdruck; normal 0,5 (Blutverlust <10%), drohender Schock 1 (Blutverlust <20–30%), manifester Schock 1,5 (Blutverlust >30–50%)] ist keine große Hilfe und kann zu Fehleinschätzungen führen – große Variabilität; Interferenz mit Vormedikation (β -Blocker) und Begleiterkrankungen (arterielle Hypertonie).

Diagnostik

- Sind Trauma und äußerliche Blutung die Ursache des Schocks, so haben die Kontrolle des Blutverlustes, die Bereitstellung von gekreuzten Blutkonserven und die Infusion von Flüssigkeit sowie Blutprodukten eine höhere Priorität als weitergehende diagnostische Maßnahmen (Groneveld 2001).

Nach stumpfem abdominellen Trauma sollte eine diagnostische Peritoneallavage durchgeführt werden. Eine Computertomographie des Abdomens gehört zur weiterführenden Diagnostik; diese ist zwar zeitaufwendiger und weniger sensitiv als die Peritoneallavage und nur bei relativ stabilen Patienten durchführbar, sie ist aber diagnostisch spezifischer.

Ein rupturiertes Bauchortenaneurysma kann sonographisch oder, falls der Zustand des Patienten es erlaubt, angiographisch erfasst werden. Ein stumpfes Thoraxtrauma kann durch Aortenruptur, Spannungspneumothorax, Hämatothorax, Hämoperikard oder Tamponade kompliziert sein. Eine Thoraxröntgenaufnahme kann hier diagnostisch weiterführen. Bei gastrointestinalen Blutungen sollten weiterführende endoskopisch-diagnostische Maßnahmen auch erst nach der initialen Flüssigkeitstherapie erfolgen. Eine Magensonde sollte gelegt werden, um die Aspiration von Mageninhalt bei Erbrechen zu verhindern und um eine Magenblutung erkennen zu können.

Laboruntersuchungen umfassen neben der Blutgruppenanalyse und Bereitstellung gekreuzter Blutkonserven die Bestimmung des Blutbildes, der Elektrolyte, der Laktatkonzentration, des Serumkreatininwerts, der Blutgase einschließlich des pH-Werts und der Glukosekonzentration. Unmittelbar nach einer Blutung können der Hämoglobingehalt und der Hämatokrit noch normal sein. Ein akuter hypovolämischer Schock kann mit einer leichten Leukopenie und einer anschließenden Leukozytose einhergehen.

Die Überwachung der Patienten erfordert neben einer Kontrolle des arteriellen Blutdrucks und der Urinausscheidung ggf. die Messung des zentralen Venendrucks und ein hämodynamisches Monitoring mithilfe des PAK zur Überwachung der Flüssigkeitstherapie. Die Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks ist besonders wichtig bei Funktions- und Compliance-Störungen des linken Ventrikels, etwa bei einer vorbestehenden Herzerkrankung. Umgekehrt kann bei schwerer pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz der Druck im linken Herzen anhand des zentralen Venendrucks unterschätzt werden. Durch Kontrolle der kardialen Füllungsdrücke kann die Entstehung eines Lungenödems bei der Flüssigkeitssubstitution vermieden werden.

Therapie

Therapieziel ist neben der Substitution des verloren gegangenen Volumens die Optimierung der O_2 -Zufuhr an die peripheren Gewebe (Christ u. Lackner 2004; Groeneveld 2001; Schneider et al. 2009).

Der Therapieplan beim hypovolämischen Schock erfolgt nach den aufgeführten Gesichtspunkten:

- Lagerung und Schmerzstillung,
- Volumenersatz,
- Kausaltherapie,
- zusätzliche (fakultative) Maßnahmen und
- Prophylaxe.

- Aufgrund der Mikrozirkulationsstörung und der sekundären Volumenverluste sind oft weit höhere Volumina erforderlich, um die Makro- und Mikroperfusion sicherzustellen, als aufgrund des initialen Volumenverlustes bzw. Schockereignisses zu erwarten wäre.

Seit Jahrzehnten ist Gegenstand der Diskussion, ob die Volumenersatztherapie mit kristalloiden oder kolloiden Lösungen erfolgen soll (► Abschn. 6.4.6). In der Regel werden bei der Behandlung des hypovolämischen Schocks Kolloide und Kristalloide in einem fixen Verhältnis (z. B. 1 Teil Kolloid:2, evtl. 3 Teile Kristalloid) verabreicht. Hyperton-onkotische Lösungen zeigen beim hypovolämischen Schock keine medizinischen Vorteile.

Vasoaktive Pharmaka werden im hypovolämischen Schock dann eingesetzt, wenn die Therapieziele mit adäquater Volumensubstitution nicht zu erreichen waren, oder als überbrückende Maßnahme bis zur Einleitung der Volumentherapie. In Abhängigkeit vom klinischen Bild sind begleitende Therapiemaßnahmen wie Sedierung, Analgesie und frühzeitige Beatmung anzustreben.

Zur Beherrschung schwerster hypovolämischer Schockzustände kann der Einsatz von Antischokkosen (MAST) hilfreich sein. Dabei werden Unterschenkel, Oberschenkel und Abdomen durch getrennte pneumatische Kammern mit zentripetal abfallenden Drücken komprimiert.

6.6.4 Traumatischer Schock

Inzidenz

Nach wie vor ist ein Trauma die häufigste Todesursache bei Personen im Alter von 2–40 Jahren. Verkehrsunfälle sind die häufigste Ursache des stumpfen Traumas.

Statistisch sind in der Frühphase nach einem Trauma Verbluten oder schwere Schädelverletzungen die häufigsten Todesursachen; einige Tage nach dem Ereignis kommt es zu einer Häufung von Todesfällen durch schwere Schädel-Hirn-Traumen; im Abstand von mehreren Wochen zum Trauma sind Sepsis und MOV die häufigsten Todesursachen.

Pathogenese

Die traumatische Verletzung ist ein komplexes, multifaktorielles Geschehen, das ein weites Spektrum an verschiedenen autonomen endokrinen und zellulären Reaktionen auslöst. Schmerz, Angst, Blutverlust, Gewebeerletzung, Hypoxie und bakterielle Kontamination wirken als neuroendokrine Stimuli (Schneider et al. 2009). Zusätzliche Einflussfaktoren sind der individuelle Bewusstseinszustand und die Gabe von Medikamenten, v. a. Anästhetika. Meist handelt es sich beim traumatischen Schock jedoch

um die pathogenetische Konstellation eines hypovolämischen Schocks, der durch wiederholte Blutverluste aggraviert verlaufen kann (Shapiro 2001).

Klinische Symptome

Beim hämorrhagischen Schock finden sich die klinischen Zeichen der Hypovolämie (► Abschn. 6.6.3) und das Bild der äußeren oder der inneren Blutung oder andere Zeichen der Gewalteinwirkung (Shapiro 2001). Der traumatische Schock ist nicht immer ein Blutungsschock. Viele weitere Ursachen sind zu nennen und bestimmen das klinische Bild, z. B. spinaler Schock, Hirnödem, kardiale Kontusion, Hertzamponade, Spannungspneumothorax, Hypothermie, Flüssigkeitsverluste durch Verbrennungen und Crush-Verletzungen mit einer massiven Freisetzung von Myoglobin.

Diagnostik

Bei allen Patienten, die ein Trauma erlitten haben, ist nach Zeichen des Schocks zu fahnden. Der genaue Unfallhergang ist ebenso wie eventuelle internistische Vorerkrankungen zu erfragen. Gerade bei älteren Patienten können auch scheinbar geringfügige Gewalteinwirkungen, etwa aufgrund einer Osteoporose, zu schweren Verletzungen führen.

! Cave

Der vollständig entkleidete Traumapatient sollte nach Überprüfung der Vitalfunktionen mit größter Sorgfalt körperlich untersucht werden.

Da das Ausmaß der Verletzungen oftmals anatomisch nicht genau feststellbar ist, kommen zur Objektivierung des Traumaschweregrades Score-Systeme zur Anwendung, häufig wird der »Revised Trauma Score« genutzt (zur weiterführenden Diagnostik ► Abschn. 6.6.3).

Therapie

Parallel zur Überprüfung der Vitalfunktionen (Atemwege, Atmung, Herz-Kreislauf-Funktion) sollte sofort eine rasche Volumensubstitution erfolgen. Bleibt der Patient trotz Volumengabe hypotensiv, so können zusätzlich Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. Die zentrale Frage bei der weiteren Behandlung des Traumapatienten ist, ob eine sofortige operative Therapie erforderlich ist.

Ein fehlendes Ansprechen der Schocksymptomatik auf die Flüssigkeitsverabreichung ist verdächtig auf eine andauernde Blutung. Aktive externe Blutungen können oft schon durch direkten Druck unterbrochen werden. Sind äußere Blutungen kontrolliert, muss nach versteckten Blutungsursachen gefahndet und diese müssen ggf. operativ angegangen werden.

! Cave

Gerade in Notaufnahmen muss darauf geachtet werden, dass die Patienten im traumatischen Schock nicht außerdem noch in eine Hypothermie geraten, die sie zusätzlich gefährdet und die Gerinnung beeinträchtigen kann.

Eine massive Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann durch den prozentual zu geringen Anteil an Gerinnungsfaktoren im Vergleich zu den Blutzellen, durch Hypothermie und durch die sekundäre Gerinnungsstörung im Schock zu einer schweren Koagulopathie führen. Die Koagulopathie wird durch Gabe von FFP und Thrombozytenkonzentraten behandelt.

6.6.5 Anaphylaktischer Schock

Klinische Symptome

Eine klinische Unterscheidung zwischen anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktion gelingt nicht. Das klinische Erscheinungsbild (Adams et al. 2005; Haupt 2001; Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004) variiert interindividuell stark, auch in Abhängigkeit vom Antigeneintrittsort, der Absorptionsrate und dem Ausmaß der Sensibilisierung. Initial können daher gastrointestinale Symptome, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, kolikartige Beschwerden, unwillkürlicher Abgang von Stuhl und Harn, selten Darmblutungen, Hauterscheinungen oder Beschwerden vonseiten des Respirationstraktes im Vordergrund stehen. Das zeitliche Intervall bis zum Auftreten von Beschwerden kann Minuten bis mehrere Stunden betragen; ganz überwiegend treten die Symptome innerhalb der ersten Stunde nach Antigenexposition auf.

Die sich meist rapide entwickelnde systemische Reaktion geht sehr oft (in mehr als 90% der Fälle) mit Hauterscheinungen wie Pruritus, Flush, Erythem, Urtikaria und in schweren Fällen Angioödem einher. Häufig sind Juckreiz und Schwellungen der Nasen-, Augen- und Mundschleimhaut sowie Ödeme der Lippen, der Augenlider und der Zunge. Häufig und bedrohlich sind Atemwegsobstruktionen, extrathorakal durch Ödeme im Larynx- und Pharynxbereich, intrathorakal durch Bronchialobstruktion. Oft kommt es zum Lungenödem. In schweren Fällen einer Anaphylaxie, etwa bei i.v.-Antigenexposition, kann es ohne Hauterscheinungen und Atembeschwerden unmittelbar zum Schock kommen.

Die hämodynamischen Veränderungen des anaphylaktischen Schocks sind aus kasuistischen Beschreibungen bekannt (Hanashiro u. Weil 1967). Im Vordergrund stehen Hypovolämie aufgrund von Flüssigkeitsverschiebungen ins Interstitium bei erhöhter Gefäßpermeabilität und peripherer Vasodilatation, Tachykardie und erniedrigte kardiale Füllungsdrücke (Carlson et al. 1981; Silverman et al. 1984). Initial im Verlauf einer Anaphylaxie wurden erhöhte HZV beobachtet, die einerseits durch die erhöhten Katecholamin- und Histaminspiegel zustande kommen, andererseits die Folge des erniedrigten SVR sein könnten (Hamberger et al. 1980; Moss et al. 1981). Im weiteren Verlauf sinkt das HZV bei einem erniedrigten venösen Rückstrom ab.

Niedrige pulmonalkapilläre Verschlussdrücke, wie sie im anaphylaktischen Schock gefunden werden, sprechen gegen eine kardiale Verursachung des häufig gefundenen Lungenödems; vielmehr ist dies am ehesten die Folge der erhöhten Gefäßpermeabilität (Carlson et al. 1981). Jedoch wurden im anaphylaktischen Schock EKG-Veränderungen im Sinne von Ischämiezeichen und Arrhythmien gefunden (Austin et al. 1984; Booth u. Patterson 1970; Sullivan 1982). Auch über eine reversible Myokarddepression wurde bereits berichtet (Raper u. Fisher 1988), wenn auch ältere Studien nur eine geringe Beeinträchtigung der Herzfunktion fanden.

Therapie

Für die Notfalltherapie (Adams et al. 2005; Haupt 2001; Müller-Werdan u. Werdan 2000; Walther u. Böttiger 2004) spielt die Unterscheidung zwischen anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktion keine Rolle. Im Folgenden ist daher nur von der Anaphylaxie als Überbegriff die Rede.

Bei Verdacht auf eine Anaphylaxie ist sofortiges Handeln erforderlich, sodass eine rasche Evaluation der Situation unter Be-

rücksichtigung möglicher Differenzialdiagnosen erfolgen muss (Haupt 2001). Schwere anaphylaktische Reaktionen können auch unter adäquater Therapie progredient verlaufen, oder es kann nach einer vorübergehenden Besserung zu einem erneuten Einbruch der Symptomatik kommen. Daher ist oftmals eine intensivmedizinische Überwachung dieser Patienten angezeigt.

Grundpfeiler der Sofortbehandlung bei Hypotension und Hypoxie sind:

- Ausschalten des mutmaßlichen Auslösers,
- Offenhalten der Atemwege,
- 100%ige O₂-Zufuhr,
- intravasculäre Volumenexpansion und
- Katecholamingabe.

Differenzierte Empfehlungen zur schweregradabhängigen (Stadium 0–IV) Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen unter Berücksichtigung der führenden klinischen Symptomatik (kutan, pulmonal oder kardiovaskulär) wurden in interdisziplinären Konsensuskonferenzen erarbeitet (Ahnefeld et al. 1994; Adams et al. 2005). Hinsichtlich der Differenzialtherapie mit Volumenersatz, Katecholaminen, Histaminantagonisten, Glukokortikoiden und Theophyllin wird auf die detaillierte Abhandlung der Konsensuskonferenzen verwiesen.

Allgemeine Therapiemaßnahmen und -prinzipien

Entfernung des auslösenden Agens. Das auslösende Agens muss an der Eintrittspforte entfernt (z. B. Insektenstachel) oder die weitere systemische Absorption vermindert (z. B. Anlegen eines Tourniquets bei Eintrittspforte an einer Extremität) bzw. die Antigenzufuhr gestoppt werden. In bestimmten Situationen (z. B. Insektenstich) kann die subkutane Injektion von Adrenalin (0,1–0,2 mg) – möglichst in Nähe der Einstichstelle – sinnvoll sein.

Freie Atemwege. Freie Atemwege müssen sichergestellt sein – schon ab Stadium I (leichte Allgemeinreaktion) O₂-Zufuhr über eine Maske, bei bedrohlicher Hypotension und/oder Dyspnoe endotracheale Intubation und 100%ige O₂-Beatmung.

⚠ Cave

Ein Larynxödem kann die Intubation erschweren oder sogar unmöglich machen. In solchen Fällen kann die Koniotomie lebensrettend sein.

Entwickelt sich eine Obstruktion der oberen Atemwege, so wird eine Intubation des Patienten erforderlich, die dann meist schwierig ist. Eine kontrollierte mechanische Beatmung mit PEEP wird häufig notwendig, wenn sich Hypoxie und Lungenödem entwickelt haben.

Lagerung. Die Flachlagerung des Patienten, möglichst Trendelenburg-Lagerung (Ausnahme: Lungenödem) wird empfohlen.

Volumen. Schon ab Stadium I (leichte Allgemeinreaktion) sollte über einen zuverlässigen, möglichst großlumigen venösen Zugang, möglichst rasch Volumen (Elektrolyt- und kolloidale Lösungen) substituiert werden. Die kausale Therapie der relativen Hypovolämie ist die adäquate Volumensubstitution. Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern nicht selten die Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen innerhalb kurzer Zeit (2–3 l in 20–30 min). Dies ist nur über einen großlumigen Zugang möglich.

Auch nach primärer Kreislaufstabilisierung können im Verlauf der nächsten Stunden Infusionen von mehreren Litern erforder-

lich werden. Gelingt die Zufuhr ausreichender Volumina in kürzester Zeit, sind häufig keine weiteren therapeutischen Maßnahmen erforderlich. Dies gilt offenbar v. a. für anaphylaktische Reaktionen in der perioperativen Phase, die sich primär oder ausschließlich am kardiovaskulären System manifestieren.

Bei kardial grenzwertig kompensierten Patienten sollte die Zufuhr großer Volumina unter erhöhter Vorsicht erfolgen, um eine akute kardiale Dekompensation zu vermeiden.

Adrenalin. Die pharmakologische Behandlung der Anaphylaxie beruht in erster Linie auf dem Einsatz von Adrenalin, womit sowohl die Hypotension als auch die Bronchokonstriktion wirksam bekämpft werden können. Adrenalin kann i.v., i.m. [sofortige Selbsttherapie von Patienten mit bekannter Allergie nach Allergenexposition im Stadium II (ausgeprägte Allgemeinreaktion) mit kommerziell erhältlichen Fertigspritzen, Fastjekt], sublingual, endotracheal oder als Dosieraerosol verabreicht werden.

Eine eindeutige Indikation zur parenteralen Verabreichung von Adrenalin besteht im Stadium III (bedrohliche Allgemeinreaktion: Schock), jedoch kann der Einsatz bei zunehmender Hypotension trotz adäquater Volumengabe schon im späten Stadium II erwogen werden.

⚠ Cave

Die i.v.-Verabreichung darf nur fraktioniert in kleinen Dosen (ca. 0,1 mg/min) sehr langsam unter Puls- und Blutdruckkontrolle appliziert werden (kardiale Nebenwirkungen).

Um eine ausreichend genaue Dosierung zu erreichen, wird hierbei 1 mg (1 ml) Adrenalin in einer 10-ml-Spritze mit 9 ml 0,9%iger NaCl-Lösung aufgezogen. Die Maximaldosis von 1 mg Adrenalin (MED nach DAB) sollte in der Regel nicht überschritten werden.

Steht kein i.v.-Zugang zur Verfügung, kann Adrenalin endobronchial appliziert werden. In diesem Fall sollte es etwa 2- bis 3-mal höher als bei i.v.-Gabe dosiert werden (ca. 0,3 mg) und mit 0,9%iger NaCl-Lösung oder Aqua bidest. auf ein Volumen von etwa 5 ml verdünnt werden; evtl. erforderliche Wiederholungsgaben sollten möglichst i.v. erfolgen.

Die Wirkung von Adrenalin hält bei endobronchialer Gabe länger an als bei i.v.-Verabreichung. Eine pulmonale Symptomatik (Bronchospasmus) im Stadium II oder III kann durch inhalative Applikation von Adrenalin oder – bei Nichtverfügbarkeit – mit den zur Asthmatherapie verwandten β_2 -Sympathomimetika wirksam behandelt werden; die Dosierung richtet sich nach den Nebenwirkungen. Die Maximaldosis ist erreicht, wenn Tachykardie und etwas später Tremor auftreten. Die Therapie kardiovaskulärer Reaktionen mithilfe von Adrenalininhalationen ist jedoch nicht gesichert. Man sollte jedoch an diese Möglichkeit denken, wenn keine parenteral applizierbaren Katecholamine zur Verfügung stehen.

⚠ Cave

Besondere Aufmerksamkeit und Vorsicht erfordert der Einsatz von Adrenalin bei Patienten mit KHK oder Arrhythmien. In diesen Fällen kann Adrenalin zu einer akuten Koronarinsuffizienz bis hin zum Myokardinfarkt bzw. Kammerflimmern führen.

Andererseits muss gerade bei Patienten mit KHK der Perfusionsdruck ausreichend hoch gehalten werden. Dies gelingt im Stadium III häufig nur durch gleichzeitige Gabe von Volumen und einem Vasokonstriktor in ausreichender Dosierung.

Stationäre Aufnahme. Alle Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion müssen stationär aufgenommen und kontinuierlich überwacht werden, auch dann, wenn sie rasch auf eine adäquate Therapie ansprechen, da die Symptomatik rekurren kann und sich Spätreaktionen bis 12 h nach dem initialen Ereignis manifestieren können. Das EKG und die Vitalfunktionen müssen überwacht und ein Pulsoxymeter muss angeschlossen werden, da es zum Auftreten von Arrhythmien, myokardialen Ischämien, respiratorischer Insuffizienz und Gewebepoxygenation kommen kann. Stellen sich Zeichen eines Kreislaufschocks und eines beeinträchtigten Gasaustausches ein, ist ein hämodynamisches Monitoring mit intraarterieller Blutdruckmessung und PAK angezeigt.

Stadium IV. Die Therapie des Stadiums IV (vitales Organversagen) richtet sich nach der jeweiligen Organinsuffizienz und dem ggf. eingetretenen Herz-Kreislauf-Stillstand.

Literatur

- Adams HA, Baumann G, Cascorbi I et al. (2005) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
- Ahnefeld FW, Barth J, Dick W et al. (1994) Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. *Anaesthesist* 43: 211–222
- Annane D, Vignon P, Renault A et al. (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management in septic shock: a randomized trial. *Lancet* 370 (9588): 676–684; Erratum 370 (9592): 1034
- Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. (2008) 2007 Focused update of the ACC/AHA guidelines 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 51: 210–247; *Circulation* 117: 296–329
- Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A et al. (2003) Comparison of impact of emergency percutaneous revascularization on outcome of patients > or = 75 to those <75 years of age with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol* 91(12): 1458–1461
- Austin SM, Barooah B, Kim CS (1984) Reversible acute cardiac injury during cefoxitin-induced anaphylaxis in a patient with normal coronary arteries. *Am J Med* 77: 729–732
- Ballal RS, Sanyal RS, Nanda NC, Mahan EF III (1993) Usefulness of transesophageal echocardiography in the diagnosis of ventricular septal rupture secondary to acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 71: 367–370
- Bianchi ME (2007) DAMPs, PAMPs and alarmins: All we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 81:1–5
- Birnbaum Y, Fishbein MC, Blanche C, Siegel RJ (2002) Ventricular septal rupture after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 347: 1426–1432
- Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K (1994) Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 22: 640–650
- Booth BH, Patterson R (1970) Electrocardiographic changes in human anaphylaxis. *JAMA* 211: 627
- Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA et al. (2008) Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 359: 2651–2662
- Brealey D, Brand M, Hargreaves I (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360: 219–223
- Brehm M, Strauer BE (2007) Successful therapy of patients in therapy-resistant cardiogenic shock with intracoronary, autologous bone marrow stem cell transplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 132:1944–1948
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al., for the German Competence Network Sepsis (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125–139
- Calvo FE, Figueras J, Cortadellas J, Soler JS (1997) Severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction. Clinical and angiographic differences between patients with and without papillary muscle rupture. *Eur Heart J* 18: 1606–1610
- Carlson RW, Schaeffer RC, Puri VK et al. (1981) Hypovolemia and permeability pulmonary edema associated with anaphylaxis. *Crit Care Med* 9: 883
- Cerin G, Di Donato M, Dimulescu D et al. (2003) Surgical treatment of ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. Experience of a north Italian referral hospital. *Cardiovasc Surg* 11: 149–154
- Chen YS, Lin JW, Yu H-Y et al. (2008) Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* 372: 554–561
- Cheng JM, den Uil CA, Hoeke SE et al. (2009) Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 30: 2102–2108
- Christ F, Lackner CK (2004) Präklinische Versorgung des Patienten im Schock. *Internist* 45: 267–276
- Christoph A, Prondzinsky R, Russ M et al. (2007) Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intra-aortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Cardiac Care*: 1–9
- Cohen M, Urban P, Christenson JT et al. (2003) Intra-aortic balloon counterpulsation in US and non-US centers: results of Benchmark Registry. *Eur Heart J* 24: 1763–1770
- Combes A, Leprince P, Luyt C-E et al. (2008) Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med* 36: 1404–1411
- Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E et al. (2003a) The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 5: 443–451
- Cotter G, Williams SG, Vered Z, Tan LB (2003b) Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 18: 215–222
- Cox FF, Morshuis WJ, Plokker HWT et al. (1996) Early mortality after surgical repair of postinfarction ventricular septal rupture: importance of rupture location. *Ann Thorac Surg* 61: 1752–1758
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF et al. (2002) Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure – a randomized controlled trial. *JAMA* 287: 1541–1547
- Cummings RG, Califf R, Jones RN et al. (1997) Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 63: 1508–1509
- Cunha RE, Schaer GL, Parker MM et al. (1986) The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73:637–644
- De Backer D, Biston P, Devriendt J et al., for the SOAP II Investigators (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362: 779–780
- Delaney A, Bradford C, McCaffrey J et al. (2010) Levosimendan for the treatment of acute heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 138: 281–289
- Den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK et al. (2008) The microcirculation in health and critical disease. *Progr Cardiovasc Dis* 51:161–170
- Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF et al. (1987) Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in human septic shock. *Circulation* 75: 533–541
- Dimopoulos G, Tsaganos T, Theodorakopoulou M et al. (2008) Immunomodulatory effects of esmolol in a septic animal model due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pyelonephritis. *Crit Care* 12 (Suppl 2): P379, S148–149

- Dirks B, Baubin M (Hrsg) (2010) Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation 2010 – Autorisierte deutschsprachige Übersetzung durch GRL, ARL und SRL. *Notfall Rettungsmed* 7: 504–744
- Donnino M, Nguyen B, Rivers E (2002) Hemodynamic comparison of early and late phase severe sepsis and septic shock. *Chest* 122: 55
- Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP et al. (2003) Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 24: 828–837
- Eisenberg MS, Mengert TJ (2001) Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 344: 1304–1313
- Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP (1984) Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 12: 549–553
- ERC, European Resuscitation Council (2010) Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation* 81: 1219–1451 (deutsche Version: Dirks u. Baubin 2010)
- Figueras J, Cortadellas J, Domingo E, Soler-Soler J (2001) Survival following self-limited left ventricular free wall rupture during myocardial infarction. Management differences between patients with or without pseudoaneurysm formation. *Int J Cardiol* 79: 103–111. Letter to the Editor: Beranek JT (2002) Pathogenesis of postinfarction free wall rupture. 84: 91–92
- Fincke R, Hochman JS, Lowe AM et al. (2004) Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* 44: 340–348
- Fischer M, Martin J, Messelken M (2009) Die Reanimation durch Profis. In: Madler C, Jauch K-W, Werdan K et al. (Hrsg) *Akutmedizin – die ersten 24 Stunden*. Das NAW-Buch, 4. Aufl. Urban & Fischer (Elsevier), München, S 393–416
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. (2007) ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *Circulation* 116: 1971–1996
- Friesecke S, Heinrich A, Abel P, Felix SB (2009) Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Crit Care Med* 37: 119–123
- Fromm RE (2007) Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation. *CCM* 35: 584–588
- Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR et al. (2008) Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 36: 2257–2266
- Gaieski DF, Band RA, Abella BS et al. (2009) Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 80: 418–424
- Garatti A, Colombo T, Russo C et al. (2004) Impella recover 100 microraxial left ventricular assist device: the Niguarda experience. *Transplant Proc* 36: 623–626
- Gellerich FN, Trumbeckaite S, Hertel K et al. (1999) Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of complex I and complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock* 11: 336–341
- Godin PJ, Buchman TG (1996) Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24: 1107–1116
- Gregg W, Stone E, Ohman M et al. (2003) Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 41: 1940–1945
- Grigorean VT, Sandu AM, Popescu M et al. (2009) Cardiac dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life* 2: 133–145
- Groeneveld ABJ (2001) Hypovolemic shock. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 465–500
- Guly HR, Bouamra O, Lecky FE (2008) The incidence of neurogenic shock in patients with isolated spinal cord injury in the emergency department. *Resuscitation* 76: 57–62
- Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, Copass M (2000) Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 342: 1546–1553
- Hamberger B, Fredholm BB, Farnebo LO (1980) Anaphylaxis and plasma catecholamines. *Life Sci* 26: 1465–1471
- Hanashiro PK, Weil MH (1967) Anaphylactic shock in man: report of two cases with detailed hemodynamic and metabolic studies. *Arch Intern Med* 119: 129–140
- Hauber HP, Zabel P (2009) Pathophysiologie und Keimspektrum der Sepsis. *Internist* 50: 779–787
- Haupt MT (2001) Anaphylaxis and anaphylactic shock. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 513–526
- Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R et al. (2009) Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 37: 192–201
- Held AC, Cole PL, Lipton B et al. (1988) Rupture of the interventricular septum complicating acute myocardial infarction: a multicenter analysis of clinical findings and outcome. *Am Heart J* 116: 1330–1336
- Hochman JS, Talley JD, Webb JC et al. (1997) Ventricular septal rupture causing cardiogenic shock: clinical profile, timing and outcome. *Circulation* 96: 1–749
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. for the SHOCK Investigators (1999) Early revascularization in acute myocardial infarctions complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 341: 625–634
- Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA et al. (2000) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 36: 1063–1070
- Hochman JS, Sleeper LA, White HD et al. (2001) One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 285: 190–192
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. (2006) Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 295: 2511–2515
- Hoffmann B, Welte T (2002) Der akute Myokardinfarkt – ein unterschätzter und oft unerkannter Mortalitätsfaktor bei septischen Patienten? *Intensivmedizin* 39: 677–681
- Hotchkiss RS, Nicholson DW (2006) Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nature Rev Immunol* 6: 813–822
- Hovdenes J, Laake JH, Aaberge L et al. (2007) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: experiences with patients treated with percutaneous coronary intervention and cardiogenic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 137–142
- Huber-Lang M, Sarma VJ, Lu KT et al. (2001) Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol* 168: 1193–1199
- Hunter JD, Doddi M (2010) Sepsis and the heart. *Br J Anaesthesia* 104(1): 3–11
- Jacob M, Chappell D (2010) Volumenreanimation. *Notfall Rettungsmed* 13: 287–293
- Jakob SM, Takala J (2000) Splanchnic hemodynamics in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 6: 123–129
- Jakob SM, Tenhunen JJ, Heino A et al. (2002) Splanchnic vasoregulation during mesenteric ischemia and reperfusion in pigs. *Shock* 18: 142–147
- Janssens U, Werdan K (2006) Erforderliches Monitoring auf der Intensivstation. *Herz* 31: 749–770
- Jeger RV, Radnovanovic D, Hunzicker PR et al. (2008) Ten year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 149: 618–626
- Kandil E, Burack J, Sawas A et al. (2008) B-type natriuretic peptide A biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock. *Arch Surg* 143: 242–246

- Khot UM, Novaro GM, Popovic ZB et al. (2003) Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *N Engl J Med* 348: 1756–1763
- Killen DA, Piehler JM, Borkon AM et al. (1997) Early repair of postinfarction ventricular septal rupture. *Ann Thorac Surg* 63: 138–142
- König G, Guggenberger M, Bommersbach B (1996) 40jähriger Patient ohne Vorerkrankung mit akuter Schocksymptomatik und schwerer Verbrauchskoagulopathie. *Internist* 37: 74–77
- Koeth O, Zahn R, Heer T et al. (2009) Gender differences in patients with acute ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 98: 781–786
- Kohsaka S, Menon V, Lowe AM et al., SHOCK Investigators (2005) Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 165: 1643–1650
- Kohsaka S, Menon V, Iwata K et al., SHOCK Investigators (2007) Microbiological profile of septic complication in patients with cardiogenic shock following acute myocardial infarction (from the SHOCK study). *Am J Cardiol* 99: 802–804
- Kreutziger J, Ellmauer P-P, Lindner KH, Wenzel V (2010) Vasopressoren bei der kardiopulmonalen Reanimation – Möglichkeiten und Grenzen. *Notfall Rettungsmed* 13: 274–280
- Kühnel-Leddihn L, Paal P (2010) Intubation bei präklinischen Notfällen und im Schockraum. *Notfall Rettungsmed* 13: 281–286
- Kumar A, Parrillo JE (2001) Shock: classification, pathophysiology and approach to management. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – Principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 371–420
- Laggner AN (2004) Der Schockpatient auf der Notaufnahme und der Intensivstation. *Internist* 45: 277–283
- Lamy M, Nys M, Deby-Dupont G (2001) Reactive nitrogen and oxygen species: role and evidence of their production in humans. In: Vincent JL (ed) 2001 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 284–301
- Lefevre N, Delaunay L, Hingot JL, Bonnet F (1996) Bilateral massive adrenal haemorrhage complicating anaphylactic shock: a case report. *Intensive Care Med* 22: 447–449
- Lemery R, Smith HC, Fiuliani ER, Gersh BJ (1992) Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 70: 147–151
- Levy M, Fink MP, Marshall JC et al. for the International Sepsis Definition Conference (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Intensive Care Med* 29: 530–538, *Crit Care Med* 31: 1250–1256
- Li L, Jacinto R, Yoza B, McCall CE (2003) Distinct post-receptor alterations generate gene- and signal-selective adaptation and cross-adaptation of TLR4 and TLR2 in human leukocytes. *J Endotoxin Res* 9: 39
- Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al. (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32: 21–30
- Loppnow H (2001) Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Internist* 42: 13–27
- Lu PP, Shee JJ, Chen HM et al. (1999) Spinal nitric oxide participates in the control of the blood pressure during graded hemorrhage in the conscious rat. *Shock* 12: 222–226
- Mantovani V, Mariscalco G, Leva C et al. (2006) Surgical repair of post-infarction ventricular septal defect: 19 years of experience. *Int J Cardiol* 108: 202–206
- Mebazaa A, Nieminen M, Packer M et al, SURVIVE Investigators (2007) Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 297: 1883–1891
- Melikian N, Seddon MD, Casadei B et al. (2009) Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation trends. *Cardiovasc Med* 19: 256–262
- Melzer C, Gliach A von, Baumann G, Theres H (2001) Severe aortic stenosis and reduced ejection fraction: intensive care treatment. *Intensive Care Med* 27: 617
- Menon V, White H, LeJemtel T et al. for the SHOCK Investigators (2000a) The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36: 1071–1076
- Menon V, Webb JG, Hillis LD et al. for the SHOCK Investigators (2000b) Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36: 1110–1116
- Menon V, Slater JN, White HD et al. (2000c) Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK Trial Registry. *Am J Med* 108: 374–380
- Merx MW, Weber C (2007) Sepsis and the heart. *Circulation* 116: 792–802
- Metra M, Nodari S, Aloia A (2002) Beta blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 40: 1248–1258
- Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P et al. (2007) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 35: 2268–2273
- Moerer O, Quintel M (2009) Definition, Epidemiologie und ökonomische Aspekte der Sepsis bei Erwachsenen. *Internist* 50: 788–798
- Moss J, Fahmy NR, Sunder N, Beaven MA (1981) Hormonal and hemodynamic profile of an anaphylactic reaction in man. *Circulation* 63: 210–213
- Motoyama T, Okamoto K, Kukita I et al. (2003) Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 31: 1048–1052
- Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB et al. (1998) ACC expert consensus document. Present use of bedside right heart catheterisation in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 32: 840–864
- Müller-Werdan U, Werdan K (2000) Anaphylaxie und Allergie – Empfehlungen für die Notfalltherapie. *Internist* 41: 363–373
- Müller-Werdan U, Werdan K (2005) Septischer Kreislaufchock und septische Kardiomyopathie. In: Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) *Sepsis und MODS*, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, S 277–358
- Müller-Werdan U, Buerke U, Ebel H et al. (2006) Septic cardiomyopathy – a »not yet discovered« cardiomyopathy. *Exp Clin Cardiol* 11: 226–236
- Noc M, Radsel P (2008) Urgent invasive coronary strategy in patients with sudden cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 14: 287–291
- Nolan JP, Soar J (2010) Postresuscitation care: entering a new era. *Curr Opin Crit Care* 16: 216–222
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, Hickey RW (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation* 57: 231–235
- Nolan JP, Neumar RW, Aibiki AC et al., International Liaison Committee on Resuscitation; Emergency Cardiovascular Care committee, American Heart Association; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; council on Clinical Cardiology; Council on Stroke (2010) Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). *Int Emerg Nurs* 18(1): 8–28
- Parham W, Edelstein K, Unger B, Mooney M (2009) Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction: past, present, and future. *Crit Care Med* 37: S234–237
- Park SM, Kim DH, Kwak YT et al. (2009) Pheochromocytoma-induced cardiogenic shock rescued by percutaneous cardiopulmonary bypass system. *Circ J* 73: 1753–1755
- Parker N, Taylor RW (2001) Adrenal insufficiency in the critically ill patient. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – Principles of*

- diagnosis and management in the adult, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 1225–1234
- Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B (2009) Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection – the »dark side« of reperfusion. *Circulation* 120: 2105–2112
- Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M et al. (2010) Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 38: 152–160
- Priori SG, Bossaert LL, Chamberlain DA et al. (2004) ESC-ERC recommendations for the use of automated external defibrillators (AEDs) in Europe. *Eur Heart J* 25: 437–445
- Rao RH, Vagnucci AH, Amico JH (1989) Bilateral massive adrenal hemorrhage: early recognition and treatment. *Ann Intern Med* 110: 227–235
- Raper RF, Fisher MM (1988) Profound reversible myocardial depression after anaphylaxis. *Lancet* i: 386–388
- Raper RF, Sibbald WJ (1988) The effects of coronary artery disease on cardiac function in nonhypotensive sepsis. *Chest* 94: 507–511
- Rauchhaus M, Müller-Werdan U (2001) Zytokine bei Herzerkrankungen. *Internist* 42: 75–84
- Raum MR, Waydhas C (2009) Präklinische Volumentherapie beim Trauma. *Notfall Rettungsmed* 12: 188–192
- Read RC, Wyllie DH (2001) Toll receptors and sepsis. *Curr Opin Crit Care* 7: 371–375
- Redl G, Germann P, Plattner H, Hammerle A (1993) Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Med* 19: 3–7
- Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone H-G et al. (2010) Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. 1. Revision der S-2k Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Intensiv Notfallbehandlung* 35: 3–52
- Reith S, Werdan K (2005) Das dekompenzierte Aortenklappenitium als intensivmedizinischer Notfall. *Intensiv Notfallbehandlung* 30: 3–10
- Reynolds HR, Hochman JS (2008) Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes *circulation* 117: 686–697
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. for the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377; Editorial: Evans TW (2001) Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345 1417–1418
- Rivers EP, McCord M, Otero R et al. (2007) Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 22: 363
- Russ M, Prondzinsky R, Christoph A et al. (2007) Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 35: 2732–2739
- Ryan TJ (1999) Early revascularization in cardiogenic shock – a positive view of a negative trial. *N Engl J Med* 341: 687–688
- SAFE Study Investigators (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350: 2247–2256; Editorial: Cook D (2004) Is albumin safe? *N Engl J Med* 350: 2294–2296
- Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL et al. (2006) Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Crit Care Med* 34: 589–597
- Schmidt W, Nottrott M, Desel H (1998) Lebensbedrohliche akute Intoxikationen durch kardio- und vasotoxisch wirkende Medikamente und Drogen. *Intensiv Notfallbehandl* 23: 27–49
- Schmidt-Schweda S, Ohler A, Grothe A et al. (2004) Cool-Shock I Study: mild hypothermias positive inotropic intervention in cardiogenic shock. *Circulation* 110 (Suppl): A1639
- Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T et al. (2005) Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 33: 1994–2002
- Schmidt H, Hennen R, Keller A et al. (2006) Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 32: 1248–1251
- Schmidt H, Müller-Werdan U, Werdan K (2008) The consequences of cardiac autonomic dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. In: Vincent JL (ed) *Yearbook of intensive care medicine*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 55–64
- Schneider CP, Faist E, Chaudry IH, Angele MK (2009) Therapie des hämorrhagischen Schocks – Neue Strategien auf der Basis experimenteller Daten. *Notfall Rettungsmed* 12: 193–200
- Schuster HP, Schuster FP, Ritschel P et al. (1997) The ability of the simplified acute physiology score (SAPS II) to predict outcome in coronary care patients. *Intens Care Med* 23: 381–384
- Shapiro MJ (2001) Traumatic shock: nonsurgical management. In: Parrillo JE, Dellinger RP (eds) *Critical care medicine – Principles of diagnosis and management in the adult*, 2nd edn. Mosby, St. Louis, MO, pp 501–512
- Sharma AC (2007) Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Shock* 28: 265–269
- Silverman HJ, Van Hook C, Haponik EF (1984) Hemodynamic changes in human anaphylaxis. *Am J Med* 77: 341–343
- Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM et al. (2009a) A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 30: 459–468. Editorial: 389–390
- Sjauw KD, Konorza T, Erbel R et al. (2009b) Supported high-risk percutaneous coronary intervention with the Impella 2.5 device. *J Am Coll Cardiol* 54: 2430–2434
- Skulec R, Kovarnik T, Dostalova G et al. (2008) Induction of mild hypothermia in cardiac arrest survivors presenting with cardiogenic shock syndrome. *Coron Artery Disease* 52: 188–194
- Slater J, Brown RJ, Antonelli TA et al. for the SHOCK Investigators (2000) Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36: 1117–1122
- Sleeper LA, Ramanathan K, Picard MH et al. (2005) Functional status and quality of life after emergency revascularization for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 46: 266–273
- Sprung CL, Annane D, Keh D et al., for the CORTICUS Study Group (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 111–124
- Stone GW, Ohman EM, Miller MF et al. (2003) Contemporary utilization and outcomes of intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction: The benchmark registry. *J Am Coll Cardiol* 41: 1940–1945
- Sullivan TJ (1982) Cardiac disorders in penicillin-induced anaphylaxis. *JAMA* 248: 2161–2162
- Suzuki T, Morisaki H, Serita R et al. (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33: 2294–2301. Editorial: Meldrum DR: Beta-blockade during sepsis: inspired or insane? *Crit Care Med* 33: 2433–2434
- Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 26: 384–416
- Tavakoli R, Weber A, Brunner-La Rocca H et al. (2002) Results of surgery for irreversible moderate to severe mitral valve regurgitation secondary to myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 21: 818–824
- Tcheng JE, Jackman JD, Nelson CL et al. (1992) Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med* 117: 18–24
- Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JGF (2002) The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure – a meta-regression analysis. *Eur Heart Fail* 4: 515–529
- Thiele H, Lauer B, Hambrecht R et al. (2003) Short- and long-term hemodynamic effects of intra-aortic balloon support in ventricular septal

- defect complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 92: 450–454
- Thiele H, Kaulfersch C, Daehnert I et al. (2009) Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J* 30: 81–88
- Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA et al. (2000) Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 36 (3 Suppl A): 1104–1109
- Tracey KJ (2007) Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* 117: 289–296
- Trappe H-J, Andresen D, Arntz et al. (2005) Positionspapier zur »Automatisierten Externen Defibrillation«. *Z Kardiologie* 94: 287–295
- TRIUMPH Investigators, Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL et al. (2007) Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 297: 1657–1666
- Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. (2006) Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study. *Crit Care Med* 34: R174
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 29: 2909–2945
- Vega JMA de, Diaz J, Serrano E, Carbonelli LF (2002) Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 30: 1782–1786
- Verdant C, De Backer D (2005) How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 11: 240–244
- Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. on behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (1996) The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction. *Intensive Care Med* 22: 707–710
- Walther A, Böttiger BW (2004) Anaphylaktoide Reaktionen in der Prä-hospitalphase. *Internist* 45: 296–304
- Wan Z, Ristagno G, Sun S et al. (2009) Preserved cerebral microcirculation during cardiogenic shock. *Crit Care Med* 37: 2333–2337
- Weisser J, Martin J, Bisping E et al. (2001) Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Cardiol* 96: 198–205
- Werdan K, Schuster HP, Müller-Werdan U (Hrsg) (2005) Sepsis und MODS, 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Werdan K, Pilz G, Bujdoso O et al. for the Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group (2007) Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35: 2693–2701
- Werdan K, Pilz G, Müller-Werdan U, Enriquez MM et al. for the ESSICS Study Group (2008) Immunoglobulin G treatment of postcardiac surgery patients with score-identified severe systemic inflammatory response syndrome –The ESSICS study. *Crit Care Med* 36: 716–723
- Werdan K, Hettwer S, Bubel S et al. (2009a) Septischer Kreislaufschock und septische Kardiomyopathie. *Internist* 50: 799–809
- Werdan K, Schmidt H, Ebel H et al. (2009b) Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS, and MODS. *Can J Physiol Pharm* 87: 266–274
- Werdan K, Ruß M, Buerke M et al. (2010a) Leitlinie »Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie«. www.uni-dues-seldorf.de/AWMF/II/019-013m. Gesehen am 28. Okt. 2010
- Werdan K, Ruß M, Buerke M (2010b) IABP. In: Tubaro M, Danchin N, Filipatos G et al. (eds) ESC textbook of intensive and acute cardiac care. Oxford University Press, 2010, chapter 29
- Werra I de, Jaccard C, Betz Corradin S et al. (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparison in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25: 607–613
- Wilhelm J, Werdan K (2009) Sepsis. In: Madler C, Jauch K-W, Werdan K et al. (Hrsg) Akutmedizin – die ersten 24 Stunden. Das NAW-Buch, 4. Aufl. Urban & Fischer (Elsevier), München, S 655–676
- Winkel E, Parrillo J (2002) Myocarditis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 4: 455–466
- Wolfrum S, Pierau C, Radke PW et al. (2008) Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 36: 1780–1786
- Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. *New Engl J Med* 357: 1121–1135
- Zell R, Geck P, Werdan K, Boekstegers P (1997) TNF- α and IL-1 α inhibit both pyruvate dehydrogenase activity and mitochondrial function in cardiomyocytes: evidence for primary impairment of mitochondrial function. *Mol Cell Biochem* 177: 61–67
- Zeymer U, Tebbe U, Essen R et al. (1999) Influence of time to treatment on early infarct-related artery patency after different thrombolytic regimens. ALKK-Study Group. *Am Heart J* 137: 34–38
- Zorn-Pauly, Pelzmann B, Lang P et al. (2007) Endotoxin impairs the human pacemaker current *I_f*. *Shock* 28: 655–661
- Zotz RJ, Dohmen G, Genth S et al. (1993) Diagnosis of papillary muscle rupture after acute myocardial infarction by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Clin Cardiol* 16: 665–670
- Zweier JL, Wang P, Samouilov A, Kuppusamy P (1995) Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nat Med* 1: 804–809

Arterielle Hypertonie

F. M. Baer

- 7.1 **Definition und Klassifikation** – 251
 - 7.2 **Epidemiologie** – 252
 - 7.3 **Pathophysiologie** – 252
 - 7.4 **Formen** – 252
 - 7.5 **Diagnostik** – 253
 - 7.5.1 Blutdruckmessung – 253
 - 7.5.2 Blutdruckselbstmessung – 254
 - 7.5.3 Ambulante 24-h-Messung – 254
 - 7.5.4 Messung unter ergometrischer Belastung – 254
 - 7.5.5 Spezielle Diagnostik – 254
 - 7.6 **Therapieindikation und kardiovaskuläres Risiko** – 255
 - 7.6.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen – 257
 - 7.6.2 Medikamentöse Therapie – 258
 - 7.7 **Auswahl der Antihypertensiva** – 259
 - 7.7.1 Monotherapie – 259
 - 7.7.2 Kombinationstherapie – 260
 - 7.8 **Differenzialtherapeutische Aspekte** – 261
 - 7.8.1 Therapieresistente Hypertonie – 261
 - 7.8.2 Nierenerkrankungen – 261
 - 7.8.3 Diabetes mellitus – 261
 - 7.8.4 Koronare Herzkrankheit und Linksherzinsuffizienz – 262
 - 7.8.5 Linksherzhypertrophie – 262
 - 7.8.6 Hypertonie und zerebrovaskuläre Komplikationen – 263
 - 7.8.7 Hypertonie im Alter – 263
 - 7.8.8 Hypertensiver Notfall und hypertensive Krise – 263
 - 7.9 **Langzeitbetreuung und Therapie begleitender Risikofaktoren** – 264
 - 7.10 **Pharmakoökonomische Aspekte** – 264
- Literatur** – 264



Die arterielle Hypertonie mit ihren vielfältigen Folgeerscheinungen in Form sekundärer Organbeteiligungen ist von weitreichender gesundheitsökonomischer Bedeutung. Große epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall und Herzinsuffizienz sowie die Entstehung eines chronischen Nierenversagens und peripherer Durchblutungsstörungen mit steigendem diastolischem und systolischem Blutdruck zunimmt. Das Ziel der antihypertensiven Therapie besteht daher in einer zuverlässigen Senkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos einschließlich aller reversiblen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (Mancia et al. 2007).

7.1 Definition und Klassifikation

Für die Festlegung des »normalen Blutdruckwerts« gibt es keinen definitiven Schwellenwert, ab dem das kardiovaskuläre Risiko sprunghaft ansteigt. Vielmehr scheint das kardiovaskuläre Risiko schon ab einem Blutdruck von 120 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch kontinuierlich anzusteigen (■ Abb. 7.1). Die von den Fachgesellschaften vorgeschlagenen Definitionen der Hypertonie und die Angabe von Grenzwerten sind deshalb primär an praktischen Gesichtspunkten orientiert.

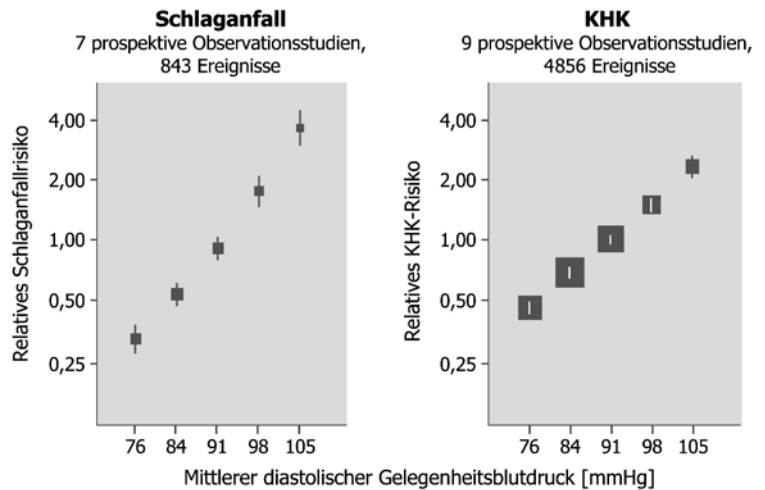
Während in den aktuellen ESH-ESC-Leitlinien die alte Klassifikation der WHO-ISH mit Einteilung in »normaler Blutdruck« bei Werten zwischen 120–129/80–84 mmHg und »hochnormaler

Blutdruck« bei Werten zwischen 130–139/85–89 mmHg bestehen bleibt, sprechen die amerikanischen Leitlinien bei Werten zwischen 120–139/80–89 mmHg bereits von »Prähypertonie« und empfehlen Lebensstiländerungen bzw. nichtmedikamentöse Allgemeinmaßnahmen (2003; ■ Tab. 7.1). Diesem Kapitel sollen die Empfehlungen der ESH-ESC zugrunde liegen, die die Schwellenwerte der Hypertonie als flexible Richtwerte betrachtet. Die Klassifikation nach diesen Empfehlungen ist in ■ Tab. 7.2 dargestellt. Fällt der systolische oder der diastolische Blutdruck in unterschiedliche Kategorien, erfolgt die Einordnung der Hypertonie in die jeweils höhere Kategorie.

- Die isolierte Betrachtung der Blutdruckhöhe ist aus heutiger Sicht nicht mehr ausreichend für die Therapieentscheidung, sondern das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist die Grundlage für den Beginn und die Intensität der antihypertensiven Therapie (Mancia et al. 2007).

Nach der Blutdruckklassifikation der ESH-ESC hat ein »Schwellenblutdruck« von >140/90 mmHg weiterhin praktische Relevanz, da er Anlass für eine Stufendiagnostik der Hypertonie und daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen ist. Die für diagnostische und therapeutische Maßnahmen angegebenen Evidenzklassen richten sich nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft (Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie, 2008, und den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften AWMF Stand 6/2008, Entwicklungsstufe 2 unter Einbeziehung aktueller Studienergebnisse).

■ **Abb. 7.1a,b.** Zusammenhang zwischen der Höhe des mittleren diastolischen Blutdrucks und *a* dem relativen Schlaganfallrisiko sowie *b* dem relativen Risiko, eine KHK zu entwickeln. Mit zunehmendem diastolischen Blutdruck steigt das Risiko für Schlaganfall und KHK nahezu linear an, während die Häufigkeit des Auftretens einer hypertonieassoziierten kardiovaskulären Komplikation (*Größe der Quadrate*) von der Verteilung der Blutdruckwerte im beobachteten Kollektiv abhängig ist. (Nach MacMahon et al. 1990)



■ **Tab. 7.1.** Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach den JNC-7-Empfehlungen. (Aus Joint National Committee 2003)

Blutdruckklassifikation	Systolisch	Diastolisch
Normal	<120	<80
Prähypertensives Stadium	120–139	80–89
Hypertoniestadium 1	140–159	90–99
Hypertoniestadium 2	≥160	≥100

■ **Tab. 7.2.** Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie nach den ESH-ESC-Empfehlungen. (Mancia et al. 2007)

Blutdruckklassifikation	Systolisch	Diastolisch
Optimal	<120	<80
Normal	120–129	80–84
Hochnormal	130–139	85–89
Milde Hypertonie (Schweregrad 1)	140–159	90–99
Mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160–179	100–109
Schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	≥180	≥110
Isolierte systolische Hypertonie	≥140	<90

7.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Hypertonie, d. h. die Häufigkeit von Personen mit einem Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher bzw. mit Einnahme von Antihypertensiva, kann in Deutschland durch Daten aus dem WHO-MONICA-Projekt belegt werden. Die zwischen 1984/1985 und 1994/1995 durchgeführten Untersuchungen an repräsentativen Stichproben der Augsburger Wohnbevölkerung zeigen sehr deutlich, dass sich die Prävalenz der Hypertonie in der Bevölkerung seit Mitte der 1980er Jahre nicht verringert hat. Ab dem 50. Lebensjahr ist fast jeder zweite Deutsche hyperten. Dennoch wurden weniger als die Hälfte aller Hypertoniker antihypertensiv behandelt, und nur knapp 40% der männlichen bzw. 24% der weiblichen Hypertoniker erreichten unter der verordneten Therapie den damals noch empfohlenen Zielblutdruckwert von 160/95 mmHg. Deutlich weniger Pa-

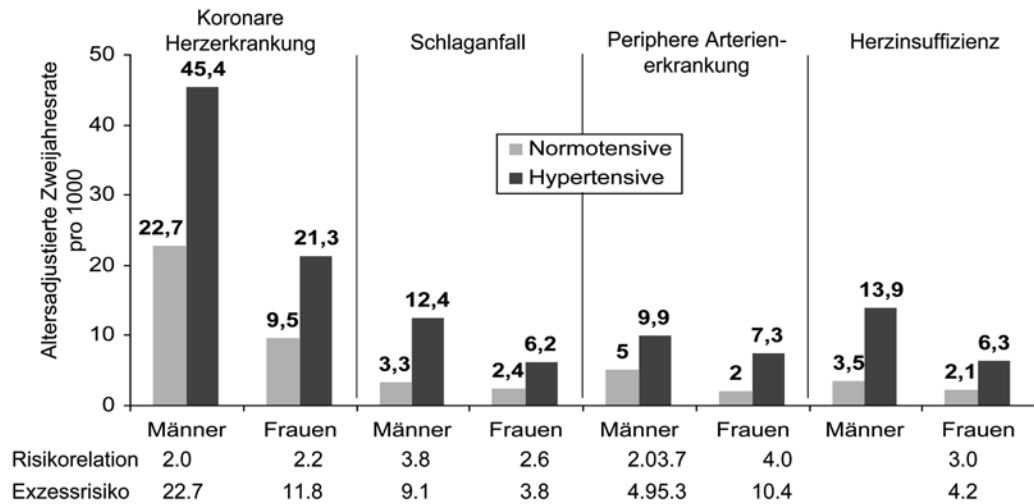
tienten (10–15%) erreichten den aktuell empfohlenen Zielblutdruckwert von 140/90 mmHg. Der noch unbefriedigende Entdeckungs-, Behandlungs- und Kontrollgrad der Hypertonie hat weitreichende Bedeutung für die Gesundheit der gesamten Bevölkerung, da die Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor für Erkrankungen des zerebralen Gefäßsystems, für die KHK und die chronische Herzinsuffizienz sowie für die Entstehung eines chronischen Nierenversagens und peripherer Durchblutungsstörungen ist (■ Abb. 7.2).

7.3 Pathophysiologie

Die Regulation des Blutdrucks ist eine der wichtigsten homöostatischen Funktionen des Körpers. Sie muss die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks bei schnellen Änderungen von Körperlage, des peripheren Widerstands oder der Auswurfleistung des Herzens gewährleisten und gleichzeitig eine langfristige Konstanz des mittleren Blutdrucks erzielen. Die Pressorezeptoren des Karotissinus und die von ihnen gesteuerte Aktivität des vegetativen Nervensystems dienen v. a. der kurzfristigen Blutdruckregulation. Werden die Pressorezeptoren ausgeschaltet, ist der Blutdruck größeren Schwankungen unterworfen. Langfristig bleibt er jedoch weitgehend konstant, da die langfristige Regulation des Blutdrucks in erster Linie eine Aufgabe der Nieren ist. Eine Mangeldurchblutung der Nieren stimuliert den RAA-Mechanismus, der über Angiotensin II zu einer massiven Vasokonstriktion führt sowie über Angiotensin II und Aldosteron eine renale Retention von Kochsalz (NaCl) und über das ADH eine renale Retention von Wasser bewirkt. Retiniertes NaCl und Wasser verbleiben teilweise im Plasmaraum und steigern somit das Blutvolumen. Über eine vermehrte Füllung des Herzens kommt es zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV) und damit auch zu einem Blutdruckanstieg.

7.4 Formen

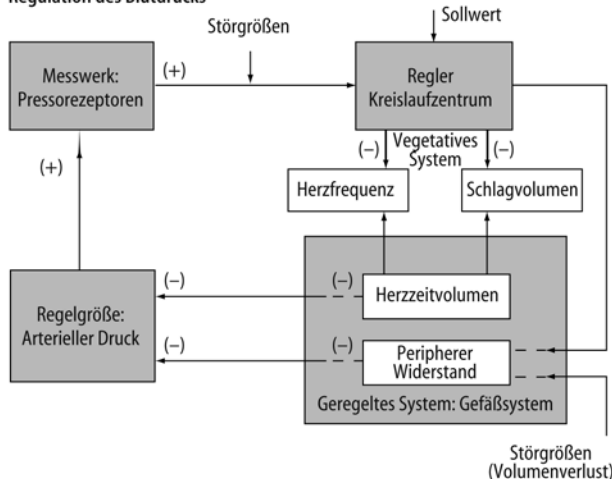
Die primäre Hypertonie (mehr als 90% aller Hochdruckerkrankungen) tritt in der Regel erst jenseits des 30. Lebensjahres auf und ist eine multifaktoriell bedingte Störung der Blutdruckregulation. Die Prävalenz in den westlichen Industrienationen beträgt ca. 20%.



■ **Abb. 7.2.** Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nach Hypertoniestatus in einem Beobachtungszeitraum von 36 Jahren für Männer und Frauen in einem Altersbereich zwischen 35 und 64 Jahren. Auffällig ist das bei Hypertonie besonders für die KHK und den Schlaganfall erhöhte Exzess-

risiko, während die geschlechtsspezifische Risikorelation für Männer bei Schlaganfall und für Frauen bei der peripheren Arterienkrankung ungünstiger ist. (Nach Kannel 1996)

Regulation des Blutdrucks



■ **Abb. 7.3.** Schematische Darstellung der Regulationssysteme des arteriellen Blutdrucks

- Die Hypertonie ist Folge eines erhöhten HZV, eines erhöhten peripheren Widerstands oder einer Kombination beider Faktoren.

Häufig ist sie mit weiteren Erkrankungen des sog. metabolischen Syndroms (diabetische Stoffwechsellaage, Dyslipidämie, Adipositas) assoziiert, das mit einer zunehmenden Insulinresistenz der Skelettmuskulatur, Endothelfunktionsstörung und progressiven Arteriosklerose einhergeht. Im Frühstadium der primären Hypertonie ist das HZV leicht erhöht. Im weiteren Verlauf findet sich eine Erhöhung des peripheren Widerstands (■ Abb. 7.3).

Die sekundäre Hypertonie umfasst sehr unterschiedliche Formen: renale Hypertonie (ca. 8%), renoparenchymatöse Hypertonie und parenchymatöse Nierenerkrankungen (5%), Hypertonie bei Nierentumoren und renovaskuläre Hypertonie durch Nierenarterienstenosen (1–2%), endokrine Hypertonie (<1%:

Phäochromozytom, Cushing-Syndrom, Conn-Syndrom, adrenogenitales Syndrom, Akromegalie) und Aortenisthmusstenosen (<1%).

Nicht zum Krankheitsbild der arteriellen Hypertonie zählen temporäre Blutdrucksteigerungen z. B. bei Erkrankungen des ZNS, systolische Blutdruckerhöhungen aufgrund eines erhöhten Schlagvolumens (z. B. bei Aorteninsuffizienz), Blutdrucksteigerungen durch Pharmaka (Ovulationshemmer, Kortikosteroide, Drogenmissbrauch) und die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) mit ihren Unterformen:

1. isolierte SIH (Gestationshypertonie) sowie
2. SIH mit Proteinurie und Ödemen (EPH-Gestose, Präeklampsie, HELLP-Syndrom).

7.5 Diagnostik

7.5.1 Blutdruckmessung

Die indirekte Messung des Blutdrucks durch den Arzt ist die Basisdiagnostik zur Erfassung einer arteriellen Hypertonie. Die Blutdruckmessung erfolgt prinzipiell in sitzender Position nach einer 5-minütigen Ruhephase. Die Manschette sollte sich auf Herzhöhe befinden und die Ablassgeschwindigkeit nicht mehr als 2–3 mmHg/s bzw. pro Herzschlag betragen. Der systolische Blutdruck entspricht dem Manschettendruck beim ersten Korotkow-Geräusch; der diastolische Blutdruck wird beim Verschwinden des Korotkow-Geräusches bestimmt. Beim ersten Arztbesuch sollte der Blutdruck prinzipiell an beiden Armen gemessen werden.

- Neben der klassischen Praxismessung (Gelegenheitsmessung) haben sich die ABDM und die Messung unter ergometrischer Belastung zu einer wichtigen Ergänzung der Praxismessung bei therapeutischen Entscheidungsprozessen entwickelt.

7.5.2 Blutdruckselbstmessung

Die Blutdruckselbstmessung erlaubt zahlreiche Messungen an verschiedenen Tagen, die dem »realen« Blutdruck des täglichen Lebens mehr entsprechen dürften als die Gelegenheitsmessung in der Praxis. Als weitere Vorteile gelten die Aufdeckung einer Praxishypertonie bei erhöhten ärztlichen Messwerten sowie die bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte (geringere Schwankung) und damit eine exaktere Klassifizierung der Hypertonie. Verschiedene Studien zeigen, dass die Selbstmessung im Vergleich zur Praxismessung eine engere Beziehung zu Organkomplikationen aufweist (Evidenzgrad B).

7.5.3 Ambulante 24-h-Messung

Durch die hohe Messdichte über den Tag (alle 15 min) und die Nacht (alle 30 min) ermöglicht die ABDM die Aufdeckung einer Praxishypertonie und eines gestörten Tag-Nacht-Rhythmus, verbunden mit einem verbesserten Screening auf sekundäre Hypertonieformen. Die Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks (2008) hat als obere Normgrenze für den Tagesmittelwert (z. B. 7–22 Uhr) 135/85 mmHg definiert. Für den 24-h-Mittelwert gilt 130/80 mmHg, für den Nachtmittelwert 120/70 mmHg als obere Normgrenze (Evidenzgrad C). Normalerweise zeigt der Blutdruck eine zirkadiane Rhythmik mit den höchsten Werten am Vormittag und am späten Nachmittag sowie einem Abfall der systolischen Mittelwerte um 10–15% und der diastolischen um 15–20% während der Schlafphase. Diese Rhythmik ist auf einem höheren Niveau auch bei den meisten Patienten mit primärer Hypertonie erhalten, wogegen ein fehlender Blutdruckabfall während des Nachtschlafes oder sogar ein Blutdruckanstieg bei Patienten mit sekundären Hypertonieformen vermehrt beobachtet wird (Sensitivität ca. 70%; Evidenzgrad C).

- Ein Absinken um weniger als 10% (»Non-Dipper«) oder ein nächtlicher Blutdruckanstieg ist auffällig und sollte daher auch im Hinblick auf eine renovaskuläre Hypertonie weiter abgeklärt werden.

Der ABDM kommt im Vergleich zur Gelegenheitsmessung auch eine größere prognostische Bedeutung zu, da eine engere Korrelation der Messergebnisse zur linksventrikulären Hypertrophie und anderen kardiovaskulären Komplikationen besteht (Evidenzgrad B). Neben einer gegenüber dem Ruheblutdruck verbesserten Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos hilft der ABDM auch bei der Vermeidung von Über- bzw. Unterbehandlung der Hypertonie.

7.5.4 Messung unter ergometrischer Belastung

Mithilfe der standardisierten ergometrischen Belastung lässt sich ein überschießender Belastungsblutdruck aufdecken und damit das individuelle kardiovaskuläre Risiko besser einschätzen. Trotz Normtonie in Ruhe ist ein erhöhter systolischer Belastungsblutdruck ein guter Indikator für eine spätere Hochdruckentwicklung, während ein normaler Belastungsblutdruck gegen eine spätere Hochdruckerkrankung spricht (Evidenzgrad B). Für 20- bis 50-jährige Männer und Frauen gilt als oberer normaler Grenzwert bei 100 W ein Blutdruck von 200/100 mmHg. Der ergometrischen Kontrolle des Blutdrucks kommt im Vergleich

zur Gelegenheitsmessung auch eine größere prognostische Bedeutung mit einer im Vergleich zum Ruheblutdruck engeren Korrelation zur linksventrikulären Hypertrophie (Evidenzgrad B) und zur kardiovaskulären Mortalität (Evidenzgrad A) zu.

- Bei der Erstuntersuchung sollte der Gelegenheitsblutdruck an beiden Armen ermittelt werden. Diese Untersuchung sollte an verschiedenen Tagen wiederholt werden; sie stellt die Grundlage für das weitere ärztliche Vorgehen dar.

Blutdruckselbstmessung, ABDM und Messung unter ergometrischer Belastung stellen ergänzende Maßnahmen dar, die zur Sicherung der Diagnose Hypertonie und zur weiteren Differenzierung (sekundäre Hypertonie, Belastungshypertonie) oder Therapiekontrolle geeignet sind.

7.5.5 Spezielle Diagnostik

Nach Sicherung der Diagnose »Hypertonie« sind weitere Untersuchungen notwendig, um folgende Parameter zu erfassen:

- Schweregrad und Dauer der Hypertonie,
- eventuelle Hypertoniefolgen und kardiovaskuläre Komplikationen,
- Ursachen der Hypertonie,
- zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren und
- prognostisch oder therapeutisch relevante Begleiterkrankungen.

Eine nach den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft modifizierte möglichst kosteneffiziente Basisdiagnostik der wesentlichen Organsysteme ist in ■ Tab. 7.3 dargestellt.

Darüber hinaus lässt sich mithilfe nichtinvasiver bildgebender Verfahren wie der Echokardiographie oder der MRT die linksventrikuläre Hypertrophie als Folge einer chronischen Blutdruckerhöhung dokumentieren.

- Zum Ausschluss einer malignen (oder akzelerierten) Hypertonie sollte bei konstant erhöhtem diastolischen Blutdruck (>110 mmHg) auch der Augenhintergrund untersucht werden.

Der Einsatz von gefäßsonographischen Methoden gibt Auskunft über Endothelfunktionsstörungen und arteriosklerotische Wandveränderungen. Der Nachweis einer Mikroalbuminurie spricht bereits für eine Schädigung des Nierenparenchyms. Da eine exakte Differenzialdiagnose zwischen primärer und sekundärer Hypertonie auch mit der Basisdiagnostik (■ Tab. 7.3) nicht immer möglich ist, sollten eine plötzlich auftretende Hypertonie, eine maligne Hypertonie, ein therapieresistenter Hochdruck oder aber Hinweise auf eine sekundäre Hypertonie aus der Basisdiagnostik Anlass für eine intensiviertere Suche nach dem Vorliegen einer sekundären Hypertonie sein.

Ergänzende Untersuchungsmethoden für die renoparenchymatöse Hypertonie umfassen die Bestimmung der Kreatinin-Clearance, Phasenkontrastmikroskopie und die perkutane Nierenbiopsie. Für die Diagnose der renovaskulären Hypertonie können außerdem zusätzliche bildgebende Verfahren (MRT, Spiral-CT, Duplexsonographie) eingesetzt werden.

Die Differenzialdiagnose endokriner Hochdruckformen (primärer Aldosteronismus, Phäochromozytom, Cushing-Syndrom) ist komplex und kann hier nur cursorisch angesprochen werden. Das Leitsymptom des primären Aldosteronismus ist die

Tab. 7.3. Hochdruckbasisdiagnostik

Hochdruckursachen	Untersuchung	Kardiovaskuläre Komplikationen
	<i>Anamnese</i>	
	Dauer des Hochdrucks Höhe der Blutdruckwerte	
Genetische Belastung Phäochromozytom Renale Hypertonie Diabetische Nephropathie	Familiärer Hochdruck Krisenhafte Blutdruckanstiege Nierenkrankheiten (selbst, familiär) Diabetes mellitus	
	TIA, PRIND, Schlaganfall KHK	Zerebrovaskulär
	Belastungsdyspnoe Claudicatio intermittens Gewichtsverlauf, körperliche Aktivität Rauchgewohnheiten, pAVK	Kardial
Schlafapnoe	Schnarchen Bisher verordnete Antihypertensiva Therapieerfolg, Nebenwirkungen »Begleiterkrankungen« und deren Therapie Alkohol, Steroide, Antirheumatika	
Temporäre Blutdrucksteigerung	Psychosoziale Belastungen	
	<i>Körperliche Untersuchung</i>	
Aortenisthmusstenose	Blutdruck an beiden Armen Blutdruck im Stehen	
Morbus Cushing, Hypothyreose	Habitus Gewicht, Größe	
Aortenisthmusstenose	Herz, Lunge	Herzinsuffizienz
	Karotiden	Karotisstenose, -verschluss
Nierenarterienstenose	Abdomen (Auskultation) Palpation	
Zystennieren, Harnstauung	Nierenlager, Blase, Prostata	
	Aorta	Aortenaneurysma
Aortenisthmusstenose	Leisten-, Fußpulse	pAVK

KHK koronare Herzkrankheit, *TIA* transitorische ischämische Attacke, *PRIND* progressiver reversibler ischämiebedingter neurologischer Defekt, *pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Hypokaliämie nach Ausschluss häufiger Ursachen wie Saluretika-gebrauch und Laxanzienabusus. Die Plasmaaldosteronkonzentration ist erhöht, die Plasmareninaktivität erniedrigt.

Ein Phäochromozytom kann zu chronischen oder zu anfallsweisen Blutdrucksteigerungen mit Kopfschmerzen, Palpitationen und Schweißausbrüchen führen. Entscheidend ist der Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von Katecholaminen oder ihrer Metaboliten. Für die Tumorlokalisation bietet die MRT eine hohe Sensitivität, der Methyliodobenzylguanidinscan eine hohe Spezifität.

Weiterführende Untersuchungen bei klinischem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom sind die Ausscheidung des freien Kortisols im 24-h-Urin und der Dexamethasontest. Sehr selten basiert eine Hypertonie auf einer magnetresonanztomographisch nachweisbaren neurovaskulären Kompression der ventrolateralen Medulla.

- Bei klinischen oder diagnostischen Hinweisen auf eine sekundäre Hypertonie muss eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

7.6 Therapieindikation und kardiovaskuläres Risiko

Die Leitlinien für einen Beginn der Behandlung bei arterieller Hypertonie basieren auf:

- dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten, das sich aus Risikofaktoren (z. B. Hypercholesterinämie), Folge- und Begleiterkrankungen (z. B. KHK) und manifester Endorganschädigungen (z. B. Mikroalbuminurie) ergibt sowie
- der Höhe des systolischen und des diastolischen Blutdrucks.

Große epidemiologische Studien haben gezeigt, dass mithilfe einer individuellen Risikostratifizierung (■ Tab. 7.4) die Wahrscheinlichkeit, in einem Zeitraum von 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt) zu erleiden, abgeschätzt werden kann (■ Tab. 7.5).

Berücksichtigt man den Schweregrad der Hypertonie und die in ■ Tab. 7.4 zusammengefassten Begleiterkrankungen und Endorganschäden, können nach den WHO/ISH-Empfehlungen von 1999 3 Risikoklassen differenziert werden (WHO/ISH-

Tab. 7.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Endorganschäden zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Beeinflussbare Risikofaktoren	
Schweregrad der Hypertonie	
Rauchen	
Dyslipoproteinämie	
Diabetes mellitus	
Bauchfettleibigkeit	
Männer: Bauchumfang >102 cm	
Frauen: Bauchumfang >88 cm	
Nichtbeeinflussbare Risikofaktoren	
Positive Familienanamnese	
Alter	
Männer >55 Jahre	
Frauen >65 Jahre	
C-reaktives Protein	
Parameter für Endorganschäden	
Linksherzhypertrophie	
Sonographischer oder radiologischer Nachweis arteriosklerotischer Plaques an den großen Gefäßen	
Mikroalbuminurie	
Proteinurie oder leichte Kreatininerhöhung	
Folge- und Begleitkrankheiten	
KHK	
Herzinsuffizienz	
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
Schlaganfall oder TIA	
Chronische Nierenerkrankung, Proteinurie	
Hypertensive Retinopathie	

Guidelines-Subcommittee; ■ Tab. 7.5), die nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga (2008, <http://leitlinien.net/046-001>) noch um Patienten mit normalem und noch normalem Blutdruck erweitert wurden. Grundlage für diese Differenzierung ist die Prognose, die aufgrund großer epidemiologi-

scher Studien als absolutes Zehnjahresrisiko hinsichtlich kardiovaskulär bedingtem Tod, nichttödlichem Schlaganfall und Myokardinfarkt kalkuliert wurde. Die Wahrscheinlichkeit, eines dieser Ereignisse in den folgenden 10 Jahren zu erleiden, beträgt bei gering erhöhtem Risiko <15%, bei mittlerem Risiko etwa 15–20%, bei hohem Risiko etwa 20–30% und bei sehr hohem Risiko 30% und mehr. Alternativ kann zur Risikostratifizierung auch das Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses nach dem SCORE-Projekt abgeschätzt werden (Conroy et al. 2003). Die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen Ereignisses in den folgenden 10 Jahren beträgt bei nur gering erhöhtem Risiko <4%, bei mittlerem Risiko etwa 4–5%, bei hohem Risiko etwa 5–8% und bei sehr hohem Risiko >8%.

- Bei hohem oder sehr hohem Risiko (>20%iges Zehnjahresrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse) sollte ohne Verzögerung eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden.

Bei mittlerem Risiko kann über einen Zeitraum von 3–6 Monaten mit Allgemeinmaßnahmen und Therapie der begleitenden Risikofaktoren versucht werden, den Blutdruck und die Risikostufe zu senken. Gelingt dies nicht, ist eine pharmakologische Therapie zur Senkung des Blutdrucks auf den Zielwert <140/90 mmHg oder niedriger in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) indiziert. Diese Empfehlungen gelten auch für die häufig bei älteren Menschen auftretende isolierte systolische Hypertonie (Evidenzgrad A), da eine Senkung isoliert systolisch erhöhter Blutdruckwerte zu einer deutlichen Verminderung der hypertoniebedingten Morbiditäts- und Mortalitätsrate führt (■ Tab. 7.6).

- Die Therapieindikation bei systolisch-diastolischer Hypertonie und isolierter systolischer Hypertonie wird individuell nach einer Risikostratifizierung bezüglich der Blutdruckhöhe, kardiovaskulärer Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und vorliegender Endorganschäden gestellt.

Für alle Schweregrade der Hypertonie wird die Anwendung nichtmedikamentöser Maßnahmen empfohlen. Die Evidenz für den Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung für Patienten mit »noch normalem Blutdruck« (>130/85 mmHg, aber <140/90 mmHg) ist bislang nur für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (KHK, Zustand nach Schlaganfall, Diabetes) gegeben. In einer aktuellen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass auch Patienten ohne Diabetes von einer strikten Blutdrucksenkung mit einer Halbierung der kardiovaskulären Ereignisse in

Tab. 7.5. Risikostratifizierung nach Blutdruckhöhe, Zahl der kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorliegen einer subklinischen oder manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Risikofaktoren	Schweregrad/Risiko		
	Schweregrad 1 (Leichte Hypertonie) SBD 140–159 oder DBD 90–99	Schweregrad 2 (Mittelschwere Hypertonie) SBD 160–179 oder DBD 100–109	Schweregrad 3 (Schwere Hypertonie) SBD >180 oder DBD >110
Weitere Risikofaktoren und Erkrankungen			
Keine anderen Risikofaktoren	Gering erhöhtes Risiko (<15%)	Mittleres Risiko (15–20%)	Hohes Risiko (20–30%)
1–2 Risikofaktoren	Mittleres Risiko (15–20%)	Mittleres Risiko (15–20%)	Sehr hohes Risiko (>30%)
3 oder mehr Risikofaktoren oder Diabetes oder Endorganschäden	Hohes Risiko (20–30%)	Hohes Risiko (20–30%)	Sehr hohes Risiko (>30%)
Folge- und Begleitkrankheiten	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko	Sehr hohes Risiko

SBD systolischer Blutdruck, DBD diastolischer Blutdruck.

Tab. 7.6. Relative Risikoreduktion durch antihypertensive Therapie bei Patienten mit systolisch-diastolischer und isolierter systolischer Hypertonie im Vergleich zu unbehandelten Patienten. (ESH-ESC-Guidelines 2003)

	Systolisch-diastolische Hypertonie		Isolierte systolische Hypertonie	
	Relative Risikoreduktion	p	Relative Risikoreduktion	p
<i>Sterblichkeit</i>				
Gesamt	-14%	<0,01	-13%	<0,02
Kardiovaskulär	-21%	<0,001	-18%	<0,01
Nichtkardiovaskulär	-1%	n.s.	n.s.	n.s.
<i>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse</i>				
Schlaganfall	-42%	<0,001	-30%	<0,001
Akutes Koronarsyndrom	-14%	<0,01	-23%	<0,001
n.s. nicht signifikant.				

einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren profitierten (Verdecchia et al. 2009). Eine Pharmakotherapie ist in jedem Fall beim Schweregrad 3 (systolischer Blutdruck >180 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg; Evidenzgrad A) indiziert. Liegt der systolische Blutdruckwert bei 210 mmHg bzw. der diastolische Wert bei 115 mmHg, ist in der Regel der sofortige Beginn der medikamentösen Therapie angezeigt. Bei maligner oder akzelerierter Hypertonie (diastolischer Blutdruck über 120 mmHg bzw. schneller Blutdruckanstieg mit Blutungen, Exsudaten und/oder Papillenödem am Augenhintergrund oder progredienter Einschränkung der Nierenfunktion) muss die Therapie unmittelbar stationär erfolgen. Bei den Schweregraden 1 (systolischer Blutdruck 140–159 mmHg oder diastolischer Blutdruck 90–99 mmHg) und 2 (systolischer Blutdruck 160–179 mmHg oder diastolischer Blutdruck 100–109 mmHg) ist die Indikation zur Pharmakotherapie vom Verlauf und von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren sowie von dem Vorhandensein von Endorganschäden, Folge- und Begleitkrankheiten abhängig (Evidenzgrad B).

7.6.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Bisher sind folgende wirksame nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Blutdrucksenkung allgemein akzeptiert:

- Gewichtsnormalisierung,
- Reduktion oder besser Vermeidung von Alkoholkonsum und
- Kochsalzrestriktion (■ Tab. 7.7).

Eine konsequente Gewichtsreduktion ist für alle übergewichtigen Hypertoniker vordringlich zu empfehlen; selbst eine moderate Verminderung des Körpergewichts kann den Blutdruck senken (ca. 1,5–2,5 mmHg/kg Gewichtsabnahme; Evidenzgrad A).

Chronischer Alkoholmissbrauch führt zur Blutdruckerhöhung. Durch Abstinenz bzw. Reduktion auf Mengen unter 20 g/Tag kann der Blutdruck bei 90% der Patienten mit einer alkoholbedingten Hypertonie normalisiert werden (Evidenzgrad A).

Der Zusammenhang zwischen Kochsalzverbrauch und Blutdruckhöhe in Populationen kann als gesichert angenommen werden, obwohl die Bedeutung des Kochsalzes für die Hypertonieentstehung auch heute noch kontrovers diskutiert wird. Genetische und pathophysiologische Grundlagen sind gut abgesichert (He u. MacGregor 2009). Die vorliegenden Studien lassen aber den Schluss zu, dass eine Senkung der Natriumchloridzufuhr auf etwa 70–100 mmol, d. h. ca. 4–6 g/Tag, zu einer therapeutisch nutzbaren Blutdrucksenkung führt (Evidenzgrad A).

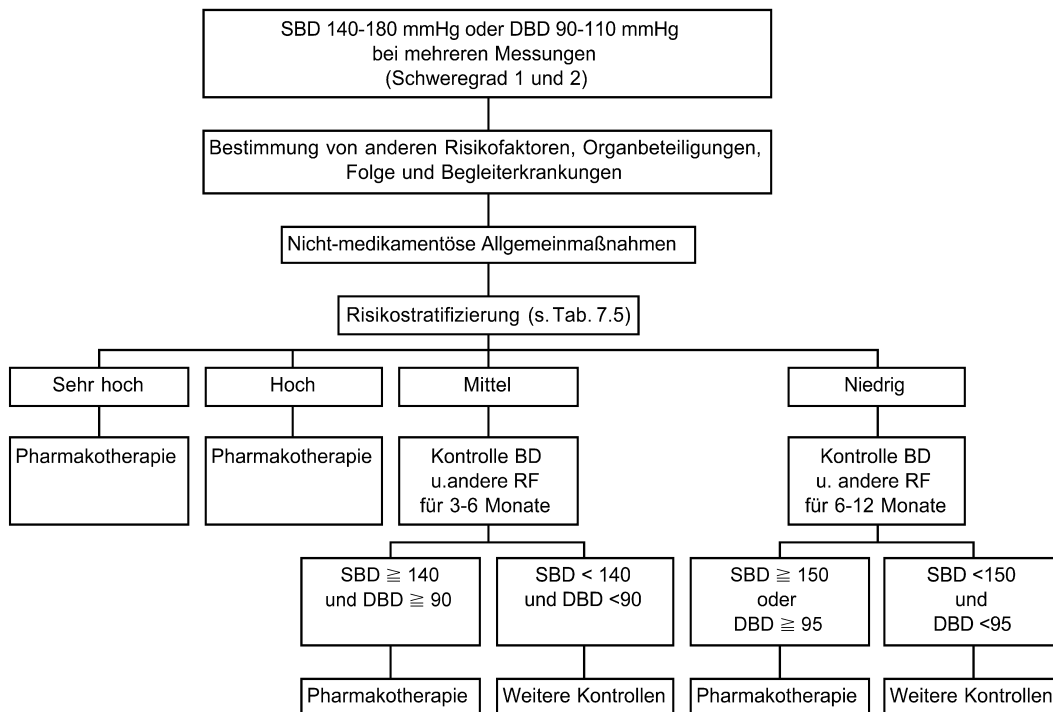
Nikotinkonsum erhöht das kardiovaskuläre Risiko bei milden und bei schwereren Hochdruckformen erheblich, sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Hypertonikern. Obwohl das Rauchen keinen direkten hypertonieauslösenden Effekt hat, ist die Vermeidung des Zigarettenrauchens eine besonders wirksame Möglichkeit, die Lebenserwartung des Hypertonikers zu erhöhen.

Weitere Möglichkeiten der nichtmedikamentösen Blutdrucksenkung sind physisches Training, Erhöhung des Anteils mehrfach ungesättigter Fettsäuren in der Ernährung und Entspannungsübungen.

Tab. 7.7. Beeinflussung des systolischen Blutdrucks durch nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen. (Aus Joint National Committee 2003)

Modifikation	Empfehlung	Blutdrucksenkender Effekt
Gewichtsreduktion	Erhalt eines normalen Gewichts (BMI 18,5–24,9 kg/m ²)	5–20 mmHg/10 kg Gewichtsverlust
DASH-Ernährungsplan	Eine Diät reich an Früchten, Gemüse und fettarmen Milchprodukten mit einem geringen Anteil an gesättigten Fettsäuren und Gesamtfett	8–14 mmHg
Natriumreduktion	Reduktion der Natriumaufnahme auf nicht mehr als 100 mmol/l (2,4 g Natrium oder 6 g Natriumchlorid)	2–8 mmHg
Körperliche Aktivität	Regelmäßige aerobe körperliche Aktivität z. B. flottes Gehen (mindestens 30 min/Tag an fast allen Wochentagen)	4–9 mmHg
Moderater Alkoholkonsum	Konsum beschränken: nicht mehr als 2 Drinks/Tag für Männer und 1 Drink/Tag für Frauen und sehr leichte Personen	2–4 mmHg

BMI Body-Mass-Index, DASH »dietary approaches to stop hypertension«.



■ **Abb. 7.4.** Indikationsstellung zur Therapie der Hypertonie in Abhängigkeit von Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko. *SBD* systolischer Blut-

druck; *DBD* diastolischer Blutdruck; *RF* Risikofaktoren. (Mod. nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga)

- Grundsätzlich sollte bei allen Schweregraden der Hypertonie versucht werden, den Blutdruck mit nichtmedikamentösen Maßnahmen zu senken und das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren. Eine besondere Schulung der Patienten sollte die ärztlichen Empfehlungen ergänzen (■ Abb. 7.4).

7.6.2 Medikamentöse Therapie

Therapieprinzipien

Ziel der antihypertensiven Therapie ist die effiziente und dabei nebenwirkungsarme Senkung des Blutdrucks unter 140 mmHg systolisch und unter 90 mmHg diastolisch (Evidenzgrad A). Dabei ist die günstige Wirkung der Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Ereignisse weitgehend unabhängig vom verwendeten Medikament (Law et al. 2009). Dies ergibt sich aus der großen Zahl von kontrollierten randomisierten Studien und entspricht den Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften (Mancia et al. 2007). Strengere Therapieziele als eine Senkung des Blutdrucks unter 140/90 mmHg gelten für Patienten mit hohem kardiovaskulären Gesamtrisiko und für Diabetiker, insbesondere bei Nachweis einer Mikroalbuminurie oder manifester diabetischer Nephropathie. Bei diesen Patienten ist die konsequente Senkung des Blutdruckes auf Werte unter 130/80 mmHg zu empfehlen (Evidenzgrad A). Weiter gibt es gute Hinweise dafür, dass es von Vorteil ist, den Blutdruck unter 130 mmHg zu senken, um Schlaganfälle zu vermeiden, die Nierenfunktion zu erhalten und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu vermeiden oder zumindest zu verzögern.

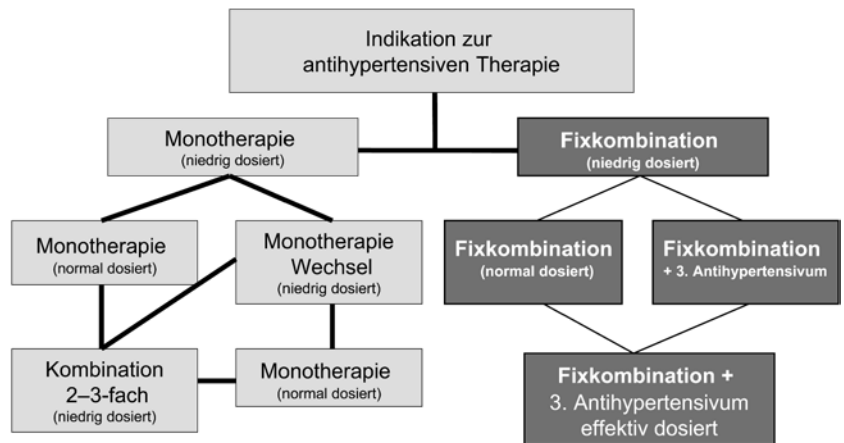
Therapiestrategien

Da die Hypertonie eine multifaktorielle Erkrankung ist und die Regulation des Blutdrucks über verschiedene neurale und humorale Regulationssysteme erfolgt, ist die Ansprechrate auf ein Antihypertensivum von Patient zu Patient unterschiedlich und nicht sicher vorhersagbar. Prinzipiell wird die medikamentöse Therapie mit einer niedrigen Dosis in Form einer Monotherapie oder einer niedrig dosierten Kombinationstherapie begonnen werden. Dabei spielt der Ausgangsblutdruck eine wichtige Rolle. Bei Patienten mit einer Hypertonie Grad 1 wird oft eine Monotherapie genügen, während bei Patienten mit Hypertonie Grad 2 oder 3 eine Monotherapie nur bei 20–40% der Patienten ausreichend ist (■ Abb. 7.5).

Vorteil der Monotherapie ist die Möglichkeit, das am besten wirksame und individuell nebenwirkungsärmste Antihypertensivum zu finden. Häufig erfordert dieses Vorgehen zu Therapiebeginn aber ein mehrmaliges Wechseln der Medikation – verbunden mit einer schwierigen Motivation des Patienten und einer Reduktion der Patientenzuverlässigkeit (Compliance). Darüber hinaus lässt sich in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck nur bei etwa 25 bis maximal 40% der Hypertoniker der Blutdruck mit einer Monotherapie ausreichend kontrollieren. Deshalb empfehlen die Leitlinien der JNC 7 (Joint National Committee 2003) bei einem Ausgangsblutdruck, der 20 mmHg systolisch oder 10 mmHg diastolisch über dem Zielwert liegt, grundsätzlich den Behandlungsbeginn mit einer Kombinationstherapie.

- Vorteile des Therapiebeginns mit einer niedrig dosierten Kombination von 2 Antihypertensivklassen sind die geringere Nebenwirkungswahrscheinlichkeit und eine bessere Blutdruckkontrolle durch unterschiedliche Wirkmechanismen der Einzelsubstanzen mit additiven oder sogar synergistischen Effekten.

■ **Abb. 7.5.** Monotherapie vs. niedrig dosierte Kombinationstherapie zur Initialbehandlung der Hypertonie. (Mod. nach Mancia et al. 2007)



Der offenkundige Nachteil dieses Therapieansatzes ist die möglicherweise unnötige Behandlung mit einer der Wirksubstanzen – wenn auch in sehr niedriger Dosierung. Eine Kombinationstherapie mit 2 Antihypertensiva muss eingeleitet werden, wenn der Zielblutdruck mit der Monotherapie nicht erreicht wird. Bei initial niedrig dosierter Kombinationstherapie wird bei Nichterreichen des Zielblutdrucks die Dosierung der Kombination erhöht. Wirkt keine der angegebenen Zweifachkombinationen ausreichend, müssen stufenweise weitere Antihypertensiva addiert werden.

Um die Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme zu erhöhen, sollten vorzugsweise Antihypertensiva mit gesicherter Wirkung über 24 h (Einmalgabe) verordnet werden. Die Behandlungsschemata sollten möglichst einfach sein (z. B. Fixkombinationen). Daneben müssen Begleiterkrankungen, Zusatzkriterien, zu erwartende Nebenwirkungen und Befindlichkeitsstörungen sowie Kosten bei der Wahl der Antihypertensiva berücksichtigt werden. Potenzielle Risiken der Therapie dürfen den möglichen Nutzen nicht überschreiten.

7.7 Auswahl der Antihypertensiva

7.7.1 Monotherapie

Für die von der Deutschen Hochdruckliga zur primären Monotherapie der Hypertonie empfohlenen Substanzen (β -Rezeptorenblocker, Diuretika, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und AT_1 -Rezeptorblocker) konnte in großen Studien eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden. Eine Synopsis der wichtigsten Studien ist in ■ Tab. 7.8 aufgeführt. Wahrscheinlich ist es klug, die antihypertensive Therapie grundsätzlich mit einer niedrig dosierten Kombinationstherapie, die immer auch ein Diuretikum enthalten sollte, zu beginnen. Die Ergebnisse der ALLHAT-Studie) betonen den Wert der Diuretika (Chlortalidon) als Antihypertensiva der ersten Wahl und haben auch die lang wirksamen Kalziumantagonisten vom Dihydroperidintyp als Basisantihypertensiva bestätigt (ALLHAT 2002; Evidenzgrad A). Nach den Ergebnissen der LIFE-Studie gibt es neben den ACE-Hemmern (Evidenzgrad A)

Tab. 7.8. Synopsis aktueller Mortalitätsstudien zum Vergleich unterschiedlicher antihypertensiver Therapiestrategien

Studie	Fragestellung	Medikation	Ergebnisse
CAPPP 1999 n=10985	Therapie mit ACE-Hemmer vs. Diuretika+ β -Rezeptorenblocker Primärer Endpunkt: Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod	Captopril 50–200 mg vs. Atenolol oder Metoprolol + Thiaziddiuretikum	Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt
ALLHAT 2002 n=42418	Therapie mit Thiaziden, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern Primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt	Chlortalidon 12,5–25 mg vs. Amlodipin 2,5–10 mg vs. Lisinopril 10–40 mg	Kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt
LIFE 2002 n=9163	Therapie mit AT_1 -Blockern im Vergleich zu β -Rezeptorenblockern Primärer Endpunkt: kardiovaskuläre Komplikationen	Losartan 50–100 mg (+12,5 mg Hydrochlorothiazid) vs. Atenolol 50–100 mg (+12,5 mg Hydrochlorothiazid)	Unter Losartan vs. Atenolol: RR Schlaganfall: 25% RR Diabetes: 25% RR Primärer Endpunkt: 13% (p<0,021)
HOPE 2000 n=9541	Einfluss einer additiven Therapie mit ACE-Hemmern auf kardiovaskuläre Komplikationen Primärer Endpunkt: Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod	Ramipril 10 mg zusätzlich zu einer Basistherapie mit Diuretika und β -Rezeptorenblockern	Unter Enalapril vs. Placebo: RR Myokardinfarkt: 19% RR Schlaganfall: 30% RR kardiovaskulärer Tod: 25% RR Primärer Endpunkt: 21% (p<0,001)

RR Risikoreduktion.

Tab. 7.9. Indikationen und Kontraindikationen für die wichtigsten Antihypertensivklassen

Klasse	Indikation	Kontraindikation	
		Absolut	Relativ
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz, ältere Hypertoniker, isolierte systolische Hypertonie	n.b.	Schwangerschaft
Schleifendiuretika	Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz	n.b.	n.b.
Aldosteronantagonisten	Herzinsuffizienz, Postinfarkttherapie	Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie	n.b.
β -Rezeptorenblocker	KHK, Postinfarkttherapie, Herzinsuffizienz, Schwangerschaft, Tachyarrhythmie	Asthma, AV-Block II und III	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp	Ältere Hypertoniker, isolierte systolische Hypertonie, stabile Angina pectoris, Atherosklerose der Karotiden	n.b.	Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz
Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)	Stabile Angina pectoris, Atherosklerose der Karotiden, supraventrikuläre Tachykardie	AV-Block II und III, Herzinsuffizienz	n.b.
ACE-Hemmer	Herzinsuffizienz, Postinfarkttherapie, diabetische Nephropathie, Proteinurie	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, bilaterale Nierenarterienstenose	n.b.
AT ₁ -Blocker	Diabetische Nephropathie, Proteinurie, linksventrikuläre Hypertrophie	Schwangerschaft, Hyperkaliämie, bilaterale Nierenarterienstenose	n.b.
α -Blocker	Prostatahyperplasie, Hyperlipidämie	Orthostatische Hypotension	Herzinsuffizienz

n.b. nicht bestimmt.

nun auch eine klare Evidenz für den Einsatz von AT₁-Blockern (Losartan; Evidenzgrad A) in der Basistherapie der Hypertonie, die im Vergleich zu β -Rezeptorenblockern (Atenolol) im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren zu einer signifikanten Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit und der Diabetesneuerkrankungen führte.

- Die postsynaptischen α_1 -Blocker werden aufgrund der im Rahmen der ALLHAT-Studie beobachteten häufigeren Entwicklung einer Herzinsuffizienz unter Doxazosin von der Deutschen Hochdruckliga nicht mehr für die Monotherapie der Hypertonie empfohlen.

Können die Antihypertensiva der ersten Wahl aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht eingesetzt werden, kommen alternativ neben α_1 -Blockern auch zentrale Antisymphotonika in Betracht. Aliskiren, ein neu entwickelter Renin-Inhibitor, wirkt antihypertensiv in Form einer Monotherapie und in Kombination mit einem Thiaziddiuretikum. Da noch keine Endpunktstudien vorliegen, ist eine Beurteilung des Stellenwerts von Aliskiren in der antihypertensiven Therapie noch nicht möglich. In **Tab. 7.9** sind die wesentlichen Indikationen und Kontraindikationen für die wichtigsten Antihypertensivklassen zusammengefasst.

7.7.2 Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit 2 Antihypertensiva ist indiziert, wenn mit einer effektiv, aber normal dosierten Monotherapie Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg nicht erreicht werden. Die Kombinationstherapie enthält in der Regel ein Diuretikum. Nach Möglichkeit sollte dabei auf Fixkombinationen mit einmal täglicher Einnahme zurückgegriffen werden, um die Anzahl der einzunehmenden Tabletten zu reduzieren, die Compliance der Patienten zu verbessern und die Therapiekosten zu minimieren. Die folgenden Kombinationen haben sich als effektiv und gut verträglich erwiesen (**Abb. 7.6**):

- Diuretikum + ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker,
- Kalziumantagonist + β -Rezeptorenblocker,
- Kalziumantagonist + ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker,
- Kalziumantagonist + Diuretikum.

Wirkt keine der angegebenen Zweifachkombinationen ausreichend, kann eine der folgenden Dreifachkombinationen angewandt werden, die teilweise auch als Fixkombinationen für die Dauertherapie vorliegen:

- Diuretikum + β -Rezeptorenblocker + ACE-Hemmer,
- Diuretikum + Kalziumantagonist + ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker oder
- Diuretikum + Vasodilatator + zentrales Antisymphotonikum oder Kalziumantagonist.

Bei Kombination von Kalziumantagonisten mit β -Rezeptorenblockern sollten Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp bevorzugt werden. Als weitere Therapieoptionen sind Kombinationen eines Diuretikums mit AT₁-Antagonisten, zentralen Antisymphotonika oder β -Rezeptorenblockern möglich.

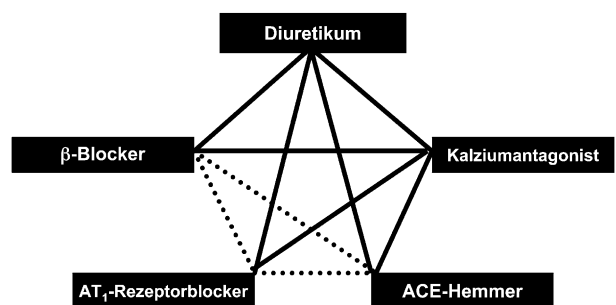


Abb. 7.6. Mögliche Kombinationen unterschiedlicher Antihypertensivklassen, die sich in großen Interventionsstudien als wirksam herausgestellt haben. Die sinnvollsten Kombinationen (synergistische Wirkmechanismen) sind durch durchgezogene Verbindungslinien gekennzeichnet. (Nach Mancia et al. 2007)

- Da der Erfolg einer antihypertensiven Therapie nicht von der ausgewählten Substanzklasse, sondern von der erreichten Blutdrucksenkung per se abhängig ist, richtet sich die Auswahl der Antihypertensiva primär nach den Begleiterkrankungen des Patienten sowie Nebenwirkungen und potenziellen Kontraindikationen.

7.8 Differenzialtherapeutische Aspekte

7.8.1 Therapieresistente Hypertonie

Wenn es trotz einer ausreichend dosierten und in Bezug auf unterschiedliche Angriffspunkte der Antihypertensiva optimierten Dreifachtherapie nicht gelingt, den Blutdruck unter 140/90 mmHg (systolisch-diastolische Hypertonie) bzw. unter 140 mmHg zu senken (isolierte systolische Hypertonie), spricht man von einer therapieresistenten Hypertonie (Joint National Committee 2003; Mancia et al. 2007).

In den wenigsten Fällen (2–5%), in denen es nicht gelingt, das Blutdruckziel zu erreichen, liegt tatsächlich eine Therapieresistenz vor.

Ursächlich für die vermeintliche Therapieresistenz ist oft:

- fehlerhafte Blutdruckmessung (z. B. bei Arteriosklerose, inadäquate Manschettengröße) bzw. fehlerhafte Bewertung der Blutdruckmessung (Weißkitteleffekt, Praxishochdruck),
- ungenügende diagnostische Hochdruckabklärung (Vorliegen einer sekundären Hypertonie),
- unzureichende Therapie (Hypervolämie) oder
- wahrscheinlich am häufigsten: mangelnde Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme und der nichtmedikamentösen Therapie (Gewichtszunahme, Alkoholkonsum, hoher Kochsalzverbrauch) vonseiten des Patienten.

Diese kann nur durch eine gute Information und Motivation des Patienten, z. B. durch Einzel- und Gruppengespräche, sowie durch Arzt-Patienten-Seminare verbessert werden.

Ein innovativer nichtmedikamentöser Ansatz bei therapieresistenter Hypertonie ist die Ausschaltung sympathischer Nervenfasern, die über die Außenwand der Nierenarterien verlaufen und bei der Blutdruckregulation eine wichtige Rolle spielen. Durch Radiofrequenzenergie, die mit Hilfe eines in die Nierenarterie vorgeführten Ablationskatheters appliziert wird, kann der »zentrale sympathische Drive«, zu dem die Afferenzen aus dem Gehirn beitragen, unterbrochen werden. Erste klinische Studien zur Nierennervenablation sind in Hinblick auf Sicherheit und blutdrucksenkende Wirkung vielversprechend (Krum et al. 2009).

7.8.2 Nierenerkrankungen

Die renoparenchymale Hypertonie ist als Hypertonie bei zugrunde liegender Nierenerkrankung definiert. Unter den häufigsten Ursachen befinden sich die Glomerulonephritiden, die interstitiellen Nephritiden, die erblichen Nierenerkrankungen sowie die diabetische Nephropathie (Evidenzgrad A). Für Typ-1- und Typ-2-Diabetiker zeigt sich ein etwa 50%iges Risiko, im Verlauf von 25 Jahren eine diabetische Nephropathie zu entwickeln (Evidenzgrad B). Es besteht dabei eine enge Beziehung zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Auftreten und der Progression der Proteinurie sowie der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate

(Evidenzgrad A). Zusätzlich sind sowohl die Hypertonie als auch die Proteinurie bei Diabetikern mit einer schlechten kardiovaskulären Prognose verbunden (Evidenzgrad A).

Die Therapie der renoparenchymalen Hypertonie unterscheidet sich von der Therapie der primären Hypertonie im Wesentlichen dadurch, dass nicht nur kardiovaskuläre Ereignisse, sondern auch das Auftreten und die Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu verhindern sind. Der Nutzen einer antihypertensiven Therapie für den Verlauf von Nierenerkrankungen ist für die diabetische und auch für die nichtdiabetische Nephropathie nachgewiesen (Evidenzgrad A).

- Eine effiziente Nephroprotektion erfordert eine strikte Blockade des Renin-Angiotensin-Systems durch ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker als Monotherapie oder Bestandteil einer Kombinationstherapie.

Der anzustrebende Zielblutdruck von <130/80 mmHg bei renoparenchymaler Hypertonie leitet sich aus der Modification of Diet in Renal Disease(MDRD)-Studie (Evidenzgrad A) ab. Bei einer Proteinurie >1 g/Tag wird eine verschärfte Blutdrucksenkung unter 125/75 mmHg empfohlen (Evidenzgrad A).

Wenn eine Monotherapie in Betracht kommt, ist bei Nierenerkrankungen mit einer Proteinurie >1 g/Tag, bei chronischer Niereninsuffizienz und beim Typ-1-Diabetiker schon zu Beginn der Mikroalbuminurie (selbst bei normotonen Blutdruckwerten) die Gabe eines ACE-Hemmers indiziert (Evidenzgrad A). Bei mikroalbuminurischen, normotonen Typ-2-Diabetikern lässt sich die Progression der Albuminurie durch Gabe eines AT₁-Rezeptorblockers verzögern (Evidenzgrad A). Meist sind jedoch Mehrfachkombinationen erforderlich, um die strengen Zielblutdruckwerte zu erreichen.

- Bei unzureichender Blutdrucksenkung ist es empfehlenswert, den ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker mit einem Diuretikum zu kombinieren, da die Hypervolämie eine der Hauptursachen der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz ist.

Thiazide sind nur effektiv, solange die Kreatinin-Clearance 30 ml/min oder mehr beträgt. Bei schlechterer Nierenfunktion sind daher primär Schleifendiuretika einzusetzen. Wird mit Schleifendiuretika allein keine ausreichende Diurese mehr erzielt, kann durch Zugabe eines Thiaziddiuretikums eine weitere Steigerung der Natriumausscheidung erreicht werden. Günstig bei fortgeschrittener Nephrosklerose kann auch eine duale RAS-Blockade durch eine Kombination von ACE-Hemmer und AT₁-Blocker sein. β-Rezeptorenblocker kommen als weitere Kombinationspartner der ACE-Hemmer und AT₁-Blocker in Betracht, insbesondere bei begleitender KHK oder Herzinsuffizienz (Evidenzgrad A; MERIT-HF 1999).

7.8.3 Diabetes mellitus

Die Kombination von Diabetes und Hypertonie macht den betroffenen Patienten zu einem »High-risk-Kandidaten« mit einer über 20%igen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses in einem Zeitraum von 10 Jahren. Weiterhin entspricht das kumulative Risiko der Entwicklung einer Proteinurie und einer Niereninsuffizienz bei Typ-2-Diabetikern dem Risiko des Typ-1-Diabetikers (Evidenzgrad A). Die Bedeutung einer effizienten Blutdruckeinstellung für den diabetischen Patienten wurde durch die Daten der HOT- und der UKPDS-38-

Studie eindrücklich belegt. Im Vergleich zu den nichtdiabetischen Hypertonikern profitierten die Diabetiker in der HOT-Studie eindeutig von einer strengeren Blutdruckeinstellung durch Senkung der kardiovaskulären Sterblichkeit. Eine aggressive Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks unter 120 mmHg vs. 133,5 mmHg bei Typ-2-Diabetikern war nach einer Beobachtungsdauer von einem Jahr nicht mit einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse verbunden (ACCORD Study Group 2010).

- Der Blutdruck bei Diabetikern sollte zuverlässig auf <130/80 mmHg gesenkt werden, dies gilt insbesondere beim Nachweis einer Mikroalbuminurie bzw. bei manifester Nephropathie, da diese Patienten ein Kollektiv mit besonders hohem Risiko darstellen.

Unter dem Gesichtspunkt, Diabetiker nicht nur kardioprotektiv, sondern auch nephroprotektiv zu behandeln, werden in erster Linie ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker empfohlen (Evidenzgrad A). Bei notwendig werdender Kombinationstherapie kann zunächst mit Diuretika in niedriger Dosierung kombiniert werden. Als weitere Kombinationspartner bieten sich dann Kalziumantagonisten und niedrig dosierte β₁-selektive Blocker an.

- Der Zielblutdruck von 130/80 mmHg bei Diabetikern wird in den meisten Fällen nur durch eine Kombinationstherapie zu erreichen sein, die aufgrund der Nephroprotektion einen ACE-Hemmer oder AT₁-Blocker enthalten sollte.

7.8.4 Koronare Herzkrankheit und Linksherzinsuffizienz

Bei Patienten mit Hypertonie und KHK ist das Risiko zu versterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden größer als 5% pro Jahr. Schon eine diastolische Blutdrucksenkung von 5–6 mmHg führt zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos um 16%. In vielen Interventionsstudien wurden Hypertoniker mit KHK untersucht, doch nur wenige Studien behandelten gezielt die Auswirkungen einer Blutdrucksenkung bei Patienten mit KHK oder Linksherzinsuffizienz. In der HOT-Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen in Abhängigkeit von der Reduktion des diastolischen Zielblutdrucks bei Patienten mit KHK. In der INVEST-Studie wurde gezeigt, dass sich die Inzidenz erneuter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit bekannter KHK unter einer antihypertensiven Medikation mit dem Kalziumantagonisten Verapamil (evtl. mit ACE-Hemmer) und einem β-Rezeptorenblocker (evtl. mit Diuretikum) nicht wesentlich unterschied. Unabhängig von der INVEST-Studie sind viele der zur antihypertensiven Therapie verwendeten Substanzklassen unter anderen Aspekten untersucht worden.

- β-Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer, AT₁-Blocker und Aldosteronantagonisten sind in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse etabliert und führen zu einer Verbesserung der Prognose bei Patienten nach Myokardinfarkt oder mit manifester Linksherzinsuffizienz.

Allerdings ist bis heute ungeklärt, inwieweit der nachgewiesene Effekt substanzspezifisch oder auf eine Blutdrucksenkung zurückzuführen ist. Auch in der HOPE-Studie, deren Teilnehmer zu 80% eine KHK hatten und die von der additiven Gabe eines ACE-Hemmers zusätzlich zu einer Standardmedikation (β-Re-

zeptorenblocker, Diuretika) im Vergleich zur Placebogruppe mit signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen profitierten, könnte die begleitende Blutdrucksenkung eine bedeutende Rolle gespielt haben. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse der ALLHAT-Studie gestützt, in der ca. 50% der Teilnehmer Zeichen einer KHK aufwiesen (ALLHAT 2002). Unter einer Medikation mit Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmern konnte keine signifikant unterschiedliche Inzidenz kardiovaskulärer Endpunkte beobachtet werden. Die ALLHAT-Studie hat darüber hinaus gezeigt, dass Thiaziddiuretika einer Therapie mit Dihydroperidinkalziumantagonisten und ACE-Hemmern hinsichtlich einer Prävention der Linksherzinsuffizienz überlegen sind. Möglicherweise ist aber die festgestellte Überlegenheit des Thiaziddiuretikums gegenüber dem ACE-Hemmer durch die Zusammensetzung der Studienpopulation (Anteil afroamerikanischer Patienten mit geringer Ansprechrate auf ACE-Hemmer) und den studienbedingten Ausschluss einer ACE-Hemmer-Diuretika-Kombinationstherapie bedingt.

- Bei Hypertonie und KHK kann eine Initialtherapie mit β-Rezeptorenblockern, die sowohl antihypertensiv als auch antiarrhythmisch und antianginös wirken, eingeleitet werden.

Als Kombinationspartner kommen Diuretika, ACE-Hemmer, AT₁-Blocker und, abgesehen von einer instabilen Angina pectoris, auch Kalziumantagonisten in Betracht. Bei Koinzidenz von Hypertonie und Linksherzinsuffizienz ist grundsätzlich eine Kombinationstherapie unter Einschluss von Diuretika, β-Rezeptorenblockern (Auftitration) und ACE-Hemmern anzustreben.

7.8.5 Linksherzhypertrophie

Das Vorliegen einer Linksherzhypertrophie ist nach den Daten der Framingham-Studie ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Die Zehnjahressterblichkeit beträgt bei Hypertonikern ohne Myokardhypertrophie 1%, bei Wandverdickungen ohne signifikante Erhöhung der Myokardmasse 6%, bei Myokardhypertrophie und Zunahme der linksventrikulären Masse 10% und bei exzentrischer sowie konzentrischer Hypertrophie 24%. Bei einer Hypertonie tritt eine signifikante linksventrikuläre Hypertrophie v. a. dann auf, wenn die zirkadiane Blutdruckvariabilität gestört ist. Die Folge ist eine Relaxations- und Compliance-Störung, die häufig zu einer diastolischen Herzinsuffizienz führt und etwa 30% aller Patienten mit Herzinsuffizienz betrifft. Die Therapieziele einer effizienten antihypertensiven Therapie sind die Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse, die Reduktion der Myokardfibrose sowie die Verbesserung der koronaren Mikrozirkulation. Hierdurch soll verhindert werden, dass es bei langjährigem Verlauf zu einer Einschränkung der systolischen Myokardfunktion sowie zu Ischämien und Arrhythmien kommt. Eine deutliche Regression der Linksherzhypertrophie wurde unter ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten sowie unter dem Thiazidanalogen Indapamid gezeigt. Günstige Effekte ließen sich auch unter Gabe von β-Rezeptorenblockern, Diuretika und AT₁-Blockern nachweisen. Ein eindeutiger Nachweis, dass die Hypertrophieregression über die Blutdrucksenkung hinaus die Prognose verbessert, liegt noch nicht vor (Mancia et al. 2007).

7.8.6 Hypertonie und zerebrovaskuläre Komplikationen

Zur Verhinderung zerebrovaskulärer Komplikationen im Rahmen der Primärprävention ist die frühzeitige und konsequente Behandlung einer arteriellen Hypertonie – als dem mit Abstand wichtigsten Risikofaktor – von ganz entscheidender Bedeutung. In allen bisherigen Interventionsstudien, zuletzt in der ALL-HAT-Studie, wurde eine deutliche Senkung der Schlaganfallrate nicht nur bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hypertonie, sondern auch bei leichter und isolierter systolischer Hypertonie sowie bei älteren Hypertonikern nachgewiesen. Die Zahl der tödlichen und der nichttödlichen Schlaganfälle lässt sich bei wirksamer Blutdrucksenkung über 2 Jahre um etwa 40% senken. Die überwiegende Zahl der Studien wurde primärtherapeutisch mit Thiaziddiuretika und β -Rezeptorenblockern durchgeführt. In weiteren Studien konnten Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer zumindest eine den β -Rezeptorenblockern und Diuretika vergleichbare Senkung der Schlaganfallrate erreichen.

- Nach derzeitiger Studienlage kann die Wirkung von β -Rezeptorenblockern, Diuretika, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern in der Primärprävention des Schlaganfalls beim Hypertoniker als belegt angesehen werden, sodass in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen primär ein Präparat aus diesen 4 Gruppen gewählt werden sollte.

Der Zielblutdruck sollte unter 140/90 mmHg, bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie unter 130/80 mmHg betragen (WHO/ISH-Guidelines-Subcommittee 1999; Mancia et al. 2007).

Auch in der Sekundärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse steht die antihypertensive Behandlung im Vordergrund, da Patienten mit einem abgelaufenen zerebralen Insult ein in Abhängigkeit von der Hypertonie erhöhtes Reinsultrisiko haben (Evidenzgrad A). Die häufig diskutierte Annahme, dass eine konsequente Blutdrucksenkung ein erhöhtes Ischämierisiko für Patienten nach Schlaganfall bedeuten könnte, wurde anhand einer Metaanalyse aus 4 Studien widerlegt, da hier eine Blutdrucksenkung um 6–8 mmHg systolisch und um 3–4 mmHg diastolisch das Risiko für einen Reinsult um 20% senkte. In der PROGRESS-Studie konnte nachgewiesen werden, dass durch eine auf dem ACE-Hemmer Perindopril basierte Behandlung das Auftreten eines weiteren Schlaganfalls unabhängig von der Blutdruckausgangshöhe um 28% hochsignifikant ($p < 0,001$) gesenkt werden konnte. Die zusammengenommenen Daten anderer Studien deuten ebenfalls auf einen der Primärprävention vergleichbaren Therapieerfolg in der Verhinderung von erneuten Schlaganfällen bei Patienten mit abgelaufenen zerebralen Ereignissen hin.

Vor Beginn einer antihypertensiven Therapie sollten hochgradige Stenosen der supraaortalen Gefäße ausgeschlossen werden. Ebenso ist bei Auswahl und Dosierung von Antihypertensiva zu berücksichtigen, dass es nicht zu orthostatischen Regulationsstörungen kommt und eine häufig vorhandene **nächtliche Blutdruckerhöhung** ausreichend behandelt wird (Evidenzgrad B). Durch eine 24-h-Blutdruckmessung können nach einem Schlaganfall auftretende Veränderungen in der Nachtphase erkannt werden. Bei der Auswahl der Antihypertensiva nach zerebralem Insult kommen alle Basisantihypertensiva nach differenzialtherapeutischen Gesichtspunkten in Betracht (Evidenzgrad A).

- Problematisch ist das optimale therapeutische Vorgehen bei hypertoner Blutdrucklage in der akuten Phase des Schlaganfalls, da wegen fehlender Studiendaten nur auf Empfehlungen zurückgegriffen werden kann.

Von der Deutschen Hochdruckliga wird empfohlen, den Blutdruck nur zu senken, wenn die Blutdruckwerte länger als 2–3 Tage über 200/110 mmHg erhöht bleiben (Evidenzgrad C). Unabhängig davon sollte eine antihypertensive Therapie eingeleitet werden, wenn eine hypertensive Krise mit diastolischen Blutdruckwerten über 120 mmHg und eine Stauungspapille vorliegen (Evidenzgrad C). Eine Blutdrucksenkung ist auch zu erwägen, wenn es einige Stunden nach dem Beginn des Schlaganfalls zu einem progredienten Anstieg des Blutdrucks kommt. Eine weitere Indikation zur Hochdruckbehandlung besteht, wenn blutdruckbedingte kardiale Komplikationen auftreten.

Bei gegebener Indikation sollte eine Blutdrucksenkung nur sehr langsam und um nicht mehr als 20% der Ausgangswerte vorgenommen werden.

7.8.7 Hypertonie im Alter

Bei älteren Patienten hat der systolische Blutdruck einen höheren Vorhersagewert für kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen sowie für die Gesamtmortalität als der diastolische Blutdruck (Evidenzgrad A). Dabei ist ein erhöhter Pulsdruck (systolischer minus diastolischer Blutdruck) als Indikator für die Steifheit der arteriellen Gefäße ein vom MAP unabhängiger prognostischer Prädiktor in Bezug auf Schlaganfall, kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität (Evidenzgrad B). Mit der Senkung erhöhter Blutdruckwerte ist bis zu einem Alter von 80 Jahren eine Lebensverlängerung durch eine Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen sowie der Herzinsuffizienz verbunden (Evidenzgrad A). Diuretika und β -Rezeptorenblocker sind die in Interventionsstudien des alten Patienten am häufigsten eingesetzten Antihypertensiva mit nachgewiesener eindrucksvoller Reduktion der zerebrovaskulären Komplikationen und Todesfälle sowie der Herzinsuffizienz (Evidenzgrad A). Moderne Antihypertensiva wie Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer sind ebenfalls zur Therapie der Hypertonie des alten Menschen geeignet, ohne dass in den vorliegenden Studien (STONE, STOPP-2, HOPE, CAPP) eine klare Überlegenheit gegenüber Diuretika oder β -Rezeptorenblockern nachweisbar war (Evidenzgrad A).

- Ältere Hypertoniker profitieren von einer antihypertensiven Therapie, die vorsichtig eingeleitet werden muss (»start low, go slow«) und deren Auswahl sich nach Verträglichkeit und Begleiterkrankungen richten sollte.

7.8.8 Hypertensiver Notfall und hypertensive Krise

Ein hypertensiver Notfall liegt nur dann vor, wenn Hinweise auf Folgeerscheinungen wie Hochdruckenzephalopathie (klinische Symptome: Sehstörungen, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, neurologische Ausfallserscheinungen; z. T. differenzialdiagnostisch schwer abgrenzbar von einem Schlaganfall), intrakranielle Blutungen, frische Blutungen und Papillenödem am Augenhintergrund, Lungenödem, instabile Angina pectoris, Myokardin-

farkt oder ein dissezierendes Aortenaneurysma vorliegen. In diesen Fällen eines hypertensiven Notfalls muss die Behandlung auch außerhalb der Klinik sofort begonnen werden, gefolgt von einer unverzüglichen Klinikeinweisung. Da überzeugende Daten für die Überlegenheit einer bestimmten Substanz in der Akutbehandlung des hohen Blutdrucks fehlen, richtet sich die Auswahl in erster Linie nach dem klinischen Bild, den bekannten Indikationseinschränkungen, den Begleitumständen und der persönlichen Erfahrung des Arztes.

- Für die Notfallbehandlung kommen in erster Linie i.v. applizierbare Vasodilanzien, Schleifendiuretika und β -Rezeptorenblocker in Betracht.

Bei der Behandlung durch den Hausarzt kann eine schnelle Blutdrucksenkung durch die Gabe von Nitroglyzerin in Form eines Sprays oder einer Kapsel erreicht werden. Intravenös kommt die langsame Injektion von 25 mg Urapidil oder 0,075 mg Clonidin in Betracht. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen (z. B. Dehydratation), empfiehlt sich die zusätzliche Gabe von 20–40 mg eines Schleifendiuretikums (z. B. Furosemid i.v.). In der Klinik erfolgt in der Regel eine Therapie mit i.v.-Dauerinfusionen von Nitroglyzerin, Urapidil, Clonidin oder Dihydralazin, kombiniert mit einer der klinischen Situation angepassten zusätzlichen Gabe von Schleifendiuretika (z. B. Furosemid, Torasemid).

7.9 Langzeitbetreuung und Therapie begleitender Risikofaktoren

Bei Behandlungsbeginn sind die Intervalle für Blutdruckkontrollen individuell festzulegen. Nach guter Blutdruckeinstellung genügen in der Regel bei hohem kardiovaskulären Risiko Kontrollen alle 2–3 Monate, bei niedrigem und mittlerem Risiko alle 4–6 Monate. Die Blutdruckselbstmessung ist für viele, die ABDM für ausgewählte Patienten zu empfehlen.

Bei langfristig guter Blutdruckeinstellung (<140/80 mmHg) ist versuchsweise eine Dosisreduktion und evtl. das Absetzen der Antihypertensiva (Auslassversuch) unter häufiger Blutdruckkontrolle, evtl. einschließlich ABDM, gerechtfertigt. Bei den meisten Patienten ist mit einem Wiederanstieg des Blutdrucks nach 1–6 Monaten zu rechnen. Dann sollte die vorhergehende Therapie wieder aufgenommen werden.

Begleitende Risikofaktoren (Hypercholesterinämie) sollten entsprechend den Leitlinien behandelt werden.

- Hypertoniker mit bekannter KHK oder Zustand nach Insult sollten bei guter Blutdruckkontrolle Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. 100 mg ASS täglich) erhalten.

Dies gilt auch für ältere Hypertoniker (>50 Jahre) mit einem kardiovaskulären Risiko >20% in 10 Jahren ohne manifeste kardiovaskuläre Ereignisse und Hypertoniker mit einem Serumkreatininwert >115 $\mu\text{mol/l}$.

7.10 Pharmakoökonomische Aspekte

Durch Vermeidung von Herz- und Kreislaufkomplikationen und den damit verbundenen Behandlungskosten kann die Therapie von Hypertonikern mit hohem Risiko (z. B. junge Diabetiker mit Hypertonus) kostenneutral oder sogar kostensparend sein. Bei Hypertonikern ohne wesentliche Begleitrisiken ist das Kosten-

Nutzen-Verhältnis jedoch wesentlich ungünstiger, da bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie eine jahrelange Behandlung großer Kollektive notwendig ist, bis die gewonnenen Lebenszeiten der Einzelnen zusammen ein Jahr betragen. Die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr können in einem Bereich liegen, der mit EUR 60.000–100.000 z. B. denen einer Dialysebehandlung entspricht. Sparpotenziale ergeben sich bei der oft lebenslang notwendigen Kombinationstherapie der Hypertonie v. a. bei den Tagestherapiekosten im Sinne einer Auswahl kostengünstiger Antihypertensiva (Generika, Großpackungen, Fixkombinationen) unter Beachtung differenzialtherapeutischer Aspekte und individueller Verträglichkeit. Kosten-Effizienz-Analysen liegen für die Hochdruckbehandlung in Deutschland bisher ebenso wenig vor wie Kosten-Wirksamkeits-Berechnungen von Screening, Diagnostik und Beseitigung von Hochdruckursachen. Unabhängig davon scheint es bei unkomplizierter Hypertonie ökonomisch sinnvoll zu sein, initial diejenigen Substanzklassen zu verordnen, die das Arzneimittelbudget am wenigsten belasten. Darüber hinaus sollten Patientenschulungen mit Compliance-Förderung und Einübung nichtmedikamentöser, blutdrucksenkender Allgemeinmaßnahmen konsequent eine medikamentöse antihypertensive Therapie begleiten und deren Wirksamkeit unterstützen.

Literatur

- ACCORD Study Group (2010) Effects of blood pressure control in Type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 362: 1575–1585
- ALLHAT (2002) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981–2997
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. on behalf of the SCORE Project Group (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24: 987–1003
- Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2008) Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. <http://www.hochdruckliga.de/guideline.htm> und <http://leitlinien.net/046-001.pdf>. Gesehen 26 Okt 2010
- ESH-ESC-Guidelines (2003) European Society of Hypertension – European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 21: 1011–1053
- He FJ, MacGregor GA (2009) A comprehensive review on salt and health and current experience of world wide salt reduction programmes. *J Human Hypertens* 23: 363–384
- Joint National Committee (2003) The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 289: 2560–2572
- Kannel WB (1996) Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 275: 1571–1576
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R et al. (2009) Catheter based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 373: 1275–1281
- Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 228: 1665
- MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. (1990) Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765–774

- Mancia G, Backer G de, Dominiczak A et al. (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28(12): 1462–1536
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. (1999) Predicting cardiovascular risk using conventional vs. ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 282: 539–546
- Staessen JA, Wang J, Thijs L (2003) Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a qualitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 21: 1055–1076
- UKPDS (1998) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865
- Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F et al. (2009) Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open label randomized trial. *Lancet* 374: 525–533
- WHO-ISH-Guidelines-Subcommittee (1999) World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 17: 151–183
- Studien:
- ACCORD Study Group (2010) Effects of blood pressure control in Type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 362: 1575–1585
- ALLHAT (2002) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981–2997
- CAPPP-Studie: Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. (1999) For the Captopril Prevention Project (CAPPP) study group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prebention project randomized trial. *Lancet* 353: 611
- HOPE-Studie: Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. (2000) Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342: 145–153
- HOT-Studie: Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. (1997). Effects of intensive blood-pressure lowering and low aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT). *Lancet* 351: 1755–1762
- LIFE-Studie: Dahlöf B et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE). A randomized trial against atenolol. *Lancet* 359: 995–1003
- MDRD-Studie: Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group (1994) the effects of dietary protein restriction and blood pressure control in the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877–884
- MERIT-HF Studie: Hjalmarson A, Goldstein S et al for the MERIT-HF Study Group (2000) The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *JAMA* 283: 1295–1302
- INVEST-Studie: Mancia G, Messerli F, Bakris G et al. (2007) Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the INVEST study. *Hypertension* 50: 299–305
- PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2 358: 1033–1041
- SCORE Deutschland: Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. on behalf of the SCORE Project Group (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24: 987–1003
- UKPDS 34: UKPDS (1998) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854–865
- UKPDS-38: UK Prospective Diabetes Study Group (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703–713

Orthostatische Hypotonie

W. von Scheidt

8.1	Mechanismen der Kreislaufregulation	– 267	8.4	Therapie	– 270
8.2	Formen der orthostatischen Hypotonie	– 267	8.4.1	Nichtmedikamentöse Maßnahmen	– 271
8.2.1	Sympathikotone orthostatische Hypotonie	– 267	8.4.2	Medikamentöse Therapie	– 272
8.2.2	Asympathikotone orthostatische Hypotonie	– 268	8.5	Prognose	– 273
8.3	Diagnostik	– 269		Literatur	– 273
8.3.1	Symptome	– 269			
8.3.2	Stehetest nach Schellong	– 269			
8.3.3	Testverfahren der autonomen Funktion	– 270			



Im Gegensatz zur arteriellen Hypertonie ist die chronische arterielle Hypotonie unschärfer definiert. Im Allgemeinen werden systolische Blutdruckwerte unter 100 mmHg als hypoton bezeichnet. Der chronischen Hypotonie kommt nur im Zusammenhang mit Symptomen der zerebralen Minderperfusion bzw. deutlicher Leistungsminderung ein Krankheitswert zu.

8.1 Mechanismen der Kreislaufregulation

Bei Lageänderung vom Liegen zum Stehen sinkt beim Gesunden der systolische Blutdruck um 10 mmHg, der diastolische Blutdruck steigt um ca. 5 mmHg, die Herzfrequenz steigt um ca. 5–20 Schläge/min.

Die 4 Determinanten der Kreislaufregulation im Stehen sind:

- venöser Rückstrom,
- ausreichendes effektives Blutvolumen,
- normale Funktion der Reflexbögen, d. h. Intaktheit der Barorezeptoren, der parasympathischen Afferenzen, des Hirnstamms, der sympathischen und parasympathischen Efferenzen sowie der α - und β -Adrenorezeptoren der Effektororgane Herz und Gefäße und
- intakte kardiale Funktion.

Bei der orthostatischen Hypotonie sinkt im Stehen der systolische Blutdruck üblicherweise um 20–30 mmHg, der diastolische Blutdruck um 10 mmHg (Moya et al. 2009). Bei den sympathikotonen Formen der orthostatischen Hypotonie kommt es zu einem deutlichen Frequenzanstieg, bei den asympathikotonen Formen bleibt die Frequenz unverändert (Freeman u. Miyawaki 1993).

Eine lageunabhängige Hypotonie tritt typischerweise bei chronischen Volumenmangelzuständen wie Diarrhö, vermindertem Durstgefühl bei älteren Menschen, Diabetes insipidus, primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz oder Hypothyreose auf.

8.2 Formen der orthostatischen Hypotonie

Die verschiedenen Formen der orthostatischen Hypotonie sind in der ► Übersicht 8.1 dargestellt. Die aktuelle europäische Leitlinie unterscheidet 6 Formen einer orthostatischen Intoleranz (Moya et al. 2009). Dies sind das postural orthostatic tachycardia syndrome POTS (Synonym sympathikotone orthostatische Hypotonie), die initiale orthostatische Hypotonie mit rascher Kompensation, beide führen üblicherweise nicht zu Synkopen, die klassische orthostatische Hypotonie (Synonym asympathikotone orthostatische Hypotonie, sehr rascher Blutdruckabfall im Stehen) und die verzögerte orthostatische Hypotonie (langsam progressiver Blutdruckabfall im Stehen über 3–30 min). Zusätzlich werden die abzugrenzenden vasovagalen Synkopen (► Kap. 9) und eine Mischform zwischen verzögerter orthostatischer Hypotonie und vasovagaler Synkope angeführt (Moya et al. 2009).

8.2.1 Sympathikotone orthostatische Hypotonie

Als Synonyme der sympathikotonen orthostatischen Hypotonie werden z. T. verwendet: orthostatische Dysregulation oder »postural orthostatic tachycardia syndrome« (POTS). Ursächlich ist von einer unzureichenden venösen und/oder arteriellen Vasokonstriktion sowie einer relativen Hypovolämie auszugehen. Die Genese ist ungeklärt, jedoch sicherlich heterogen. Möglicherweise besteht eine partielle sympathische Denervation der Nieren und der unteren Extremität mit hierdurch bedingter Regulationsstörung des peripheren Gefäßwiderstands (Jacob et al. 1997a).

Folgen sind eine inadäquat geringe Vasokonstriktion der Extremitäten und eine Hyporeninämie mit relativer Hypovolämie (Jacob et al. 1997b). Eine mögliche weitere Ursache einer sympathikotonen orthostatischen Hypotonie ist eine gestörte neuronale Noradrenalinwiederaufnahme infolge einer Mutation im Noradrenalin-Transporter-Gen (Shannon et al. 2000).

Die konstitutionelle Hypotonie ist von geringem Krankheitswert und tritt üblicherweise bei jungen Menschen (überwiegend Frauen) mit schlankem Körperbau auf.

Übersicht 8.1. Formen der orthostatischen Hypotonie. (Nach Freeman u. Miyawaki 1993)

Nichtautonom-neurogene orthostatische Hypotonie

- Sympathikotone orthostatische Hypotonie
- Medikamentös induzierte orthostatische Hypotonie
- Vermindertes effektives Blutvolumen (venöses »pooling« vergrößert, Volumenmangel)
 - Varikose, Schwangerschaft, lange Bettlägerigkeit
 - Volumendepletion bei Diarrhö, Erbrechen, vermindertem Durstgefühl, Hämodialyse, Diabetes mellitus, Anorexie, Dumping-Syndrom
 - Hormonelle Ursachen: Nebennierenrindeninsuffizienz, HVL-Insuffizienz, Diabetes insipidus, Hypothyreose, Bartter-Syndrom
- Vasodilatierende Mediatoren: Karzinoid, Mastozytose, Hyperbradykininismus
- Kardiogene orthostatische Hypotonie
 - Brady-, Tachyarrhythmie
 - Vorhofmyxom
 - Diastolische Dysfunktion

Autonom-neurogene orthostatische Hypotonie (Synonyme: asympathikotone orthostatische Hypotonie, autonome Dysfunktion)

- Peripheres und zentrales ANS
 - Bradbury-Egglestone-Syndrom [Synonyme: »progressive autonomic failure« (PAF), idiopathische orthostatische Hypotonie, »idiopathic postural hypotension«]

- Dopamin- β -Hydroxylase-Defizienz
- Barorezeptordysfunktion
- Zentrales ANS
 - Shy-Drager-Syndrom (multiple Systematrophie)
 - Autonome Dysfunktion bei Morbus Parkinson, zerebrovaskulären Erkrankungen, Hirnstammläsionen, Rückenmarkläsionen, Wernicke-Enzephalopathie, multipler Sklerose, Adie-Syndrom u. a.
- Peripheres ANS ohne sensomotorische Polyneuropathie
 - Akute und subakute autonome Neuropathie (Pandysautonomie, cholinerge Dysautonomie)
- Peripheres ANS mit sensomotorischer Polyneuropathie
 - Autonome Dysfunktion klinisch bedeutsam: Diabetes mellitus, Urämie, Amyloidose, akut entzündliche Neuropathie, akute intermittierende Porphyrie, Riley-Day-Syndrom (familiäre Dysautonomie), chronisch sensorische und autonome Neuropathie
 - Autonome Dysfunktion wenig bedeutsam: Alkoholpolyneuropathie, toxische Neuropathien (Schwermetalle, Vincristin, Tetanus), paraneoplastische Neuropathien, Vitamin-B₁₂- und Vitamin-B₆-Mangel, Polyneuropathie bei Kollagenosen, Morbus Fabry, chronisch entzündliche Polyneuropathie, Tabes dorsalis
- Postprandiale Hypotonie

➤ Typische Symptome der sympathikotonen orthostatischen Hypotonie sind Blutdruckabfall mit Tachykardie (typischerweise Anstieg der Herzfrequenz 30 Schläge/min oder maximale Herzfrequenz >120 Schläge/min) im Stehen sowie Zeichen der zerebralen Minderperfusion wie Schwindel, Benommenheit, Schwarz werden vor den Augen oder »Tunnel sehen«, Kopfschmerzen, Ohrensausen und sekundär Zeichen der Sympathikusaktivierung mit Schwitzen, Blässe und kalten Extremitäten.

Begleitende Symptome können Konzentrationsstörungen, Leistungsminderung, Müdigkeit, Schlafstörungen und Wetterfühligkeit umfassen.

Das Auftreten eines POTS nach viralen Infekten wird diskutiert. Es ist ungeklärt, ob es sich bei dieser **postinfektiösen orthostatischen Hypotonie** um eine verminderte Sensitivität der vaskulären α -Adrenozeptoren oder um eine nicht näher definierte Maladaptation des Reflexbogens handelt.

Insbesondere bei älteren Menschen ist die orthostatische Hypotonie häufig durch **Medikamente** ausgelöst, wie z. B. arterielle und/oder venöse Vasodilanzien, Diuretika, trizyklische Antidepressiva, Insulin, Tranquilizer oder dopaminerge Substanzen. Die vasodilatierende Wirkung von **Alkohol** muss beachtet werden.

8.2.2 Asympathikotone orthostatische Hypotonie

Eine asympathikotone orthostatische Hypotonie – auch als neurogene orthostatische Hypotonie bei autonomer Dysfunktion bezeichnet – findet sich bei Erkrankungen des peripheren und/

oder des zentralen autonomen Nervensystems mit oder ohne Beteiligung anderer zentralvenöser Systeme oder des peripheren somatischen Nervensystems.

Die idiopathische orthostatische Hypotonie (Bradbury-Egglestone-Syndrom, PAF) und die multiple Systematrophie (Shy-Drager-Syndrom) sind klassische Ursachen einer neurogenen orthostatischen Hypotonie. Zahlenmäßig häufiger tritt jedoch eine autonome Dysfunktion im Rahmen zerebraler Erkrankungen (z. B. Morbus Parkinson, zerebrovaskuläre Insuffizienz, Hirnstammläsionen, multiple Sklerose) oder peripherer somatischer und autonomer Neuropathien (z. B. Diabetes mellitus, Urämie, Amyloidose, Toxine) auf.

Bradbury-Egglestone-Syndrom**Definition**

Beim Bradbury-Egglestone-Syndrom (IOH, PAF) findet sich regelmäßig eine Degeneration der postganglionären zweiten efferenten autonomen Neurone. Zusätzlich wurde jedoch auch ein präganglionärer Zellverlust im Bereich der intermediolateralen Säulen sowie der dorsalen vagalen Nuklei beschrieben.

Die Erkrankung befällt überwiegend Männer des mittleren und des höheren Lebensalters (jenseits des 40. Lebensjahres). Aufgrund einer Degeneration des zweiten Neurons findet sich in Ruhe ein stark erniedrigter Plasmanoradrenalin Spiegel, der im Stehen nicht ansteigt. Die Empfindlichkeit der Erfolgsorgane gegenüber exogen zugeführten α - und β -Sympathomimetika ist erhöht. Als Zeichen intakter parasympathischer Afferenzen und zentraler autonomer Bahnen findet sich bei der idiopathischen

orthostatischen Hypotonie typischerweise ein Anstieg des Vasopressinplasma­spiegels im Stehen.

Als Symptome der autonomen Dysfunktion treten Impotenz, Hypo- bis Anhidrose, neurogene Blasenentleerungsstörungen sowie Sphinkterinkontinenz mit Obstipation oder Diarrhö auf.

Shy-Drager-Syndrom

Definition

Beim Shy-Drager-Syndrom (MSA) handelt es sich um eine Degeneration autonomer und nichtautonomer Strukturen des zentralen Nervensystems.

Infolge der Beteiligung zerebellärer, extrapyramidaler, kortikospinaler und kortikobulbärer Strukturen finden sich zusätzlich zu den Symptomen der autonomen Dysfunktion Zeichen eines Morbus Parkinson, einer Ataxie, Pyramidenbahnzeichen, Schluckbeschwerden und Laryngospasmus. Bisweilen ist jedoch die autonome Dysfunktion alleiniges Erstsymptom. Das postganglionäre autonome Nervensystem ist intakt, jedoch dezentralisiert.

Die Plasmanoradrenalin­spiegel sind typischerweise in Ruhe normal oder weniger vermindert als bei dem Bradbury-Egglestone-Syndrom. Aufgrund der defekten zentralen autonomen Bahnen ist im Stehen kein Anstieg des Vasopressinplasma­spiegels zu verzeichnen. Es besteht auch hier eine Hypersensitivität der Erfolgsorgane gegenüber Sympathomimetika.

Die Erkrankung tritt typischerweise im mittleren und im höheren Lebensalter gehäuft bei Männern auf. Der Verlauf ist langsam progredient mit sehr ernster Prognose.

Zum Teil werden unterschiedliche Formen der multiplen Systematrophie je nach schwerpunktmäßiger Beteiligung der entsprechenden Systeme voneinander abgegrenzt. Laryngospasmus, Aspirationspneumonie oder Atemregulationsstörungen sind häufige Todesursachen.

Baroreflexversagen (»baroreflex failure«)

Definition

Beim Baroreflexversagen, das nicht mit der autonomen Dysfunktion verwechselt werden darf, handelt es sich um extreme, gleichsinnige Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen infolge einer ungedämpften efferenten sympathischen autonomen Aktivität (Robertson et al. 1993).

Pathogenetisch werden defekte inhibitorische Barorezeptorafferenzen sämtlicher Barorezeptoren bei völlig erhaltenen Baroreflexefferenzen angenommen. Krankheitsbilder, bei denen eine Baroreflexdysfunktion beobachtet wurde, umfassen eine beidseitige Halsradiatio bei Pharynxkarzinom, bilaterale Läsionen des Nucleus tractus solitarius im Hirnstamm (z. B. bei Insult, Trauma oder Tumor) sowie beidseitige N.-glossopharyngeus- und N.-vagus-Läsionen.

Führende Symptome der Patienten sind simultane, schwere, krisenhafte Blutdruck- und Frequenzanstiege im Wechsel mit simultaner Hypotonie und Bradykardie. Als therapeutisch hilfreich gilt der zentrale α -Adrenozeptoragonist Clonidin aufgrund seines dämpfenden Effektes auf die Sympathikusaktivität.

Erkrankungen mit autonomer und sensomotorischer Polyneuropathie

Die orthostatische Hypotonie ist eine Spätmanifestation bei **Diabetes mellitus**. Häufiger finden sich Gastroparese, Diarrhö, Hypohidrose, fehlende Herzfrequenzvariabilität, Impotenz und Blasen­funktionsstörungen als Zeichen der autonomen Neuropathie. Zusätzlich besteht obligat eine sensomotorische Polyneuropathie. Eine orthostatische Hypotonie beim Diabetiker muss als prognostisch sehr ernst gewertet werden.

Bei der primären oder der sekundären **Amyloidose** geht der Entwicklung der sensomotorischen Polyneuropathie häufig eine autonome Neuropathie mit entsprechender Symptomatik voraus.

Im Rahmen der chronischen **Niereninsuffizienz** kann neben der sensomotorischen eine autonome Neuropathie mit entsprechender Symptomatik in den Vordergrund treten (► Übersicht 8.1).

Eine **postprandiale Hypotonie** wird durch Nahrungsaufnahme, insbesondere kohlenhydratreiche Mahlzeiten, ausgelöst. Zugrunde liegend ist wahrscheinlich eine für das Ausmaß des venösen Poolings im Splanchnikusgebiet sowie für die durch Freisetzung vasoaktiver gastrointestinaler Peptide induzierte Vasodilatation inadäquat niedrige kompensatorische Sympathikusaktivierung im Sinne einer unzureichenden peripheren Vasokonstriktion.

8.3 Diagnostik

8.3.1 Symptome

Patienten mit orthostatischer Hypotonie berichten über Symptome der zerebralen Minderperfusion im Stehen wie Schwindel, Sehstörungen (Schwarz werden vor den Augen, »Tunnel sehen«), Kopf- und Nackenschmerzen, Präsynkope bis hin zur Synkope. Die Beschwerden sind v. a. bei längerem Stehen, nach Mahlzeiten sowie bei heißer Umgebungstemperatur aggraviert.

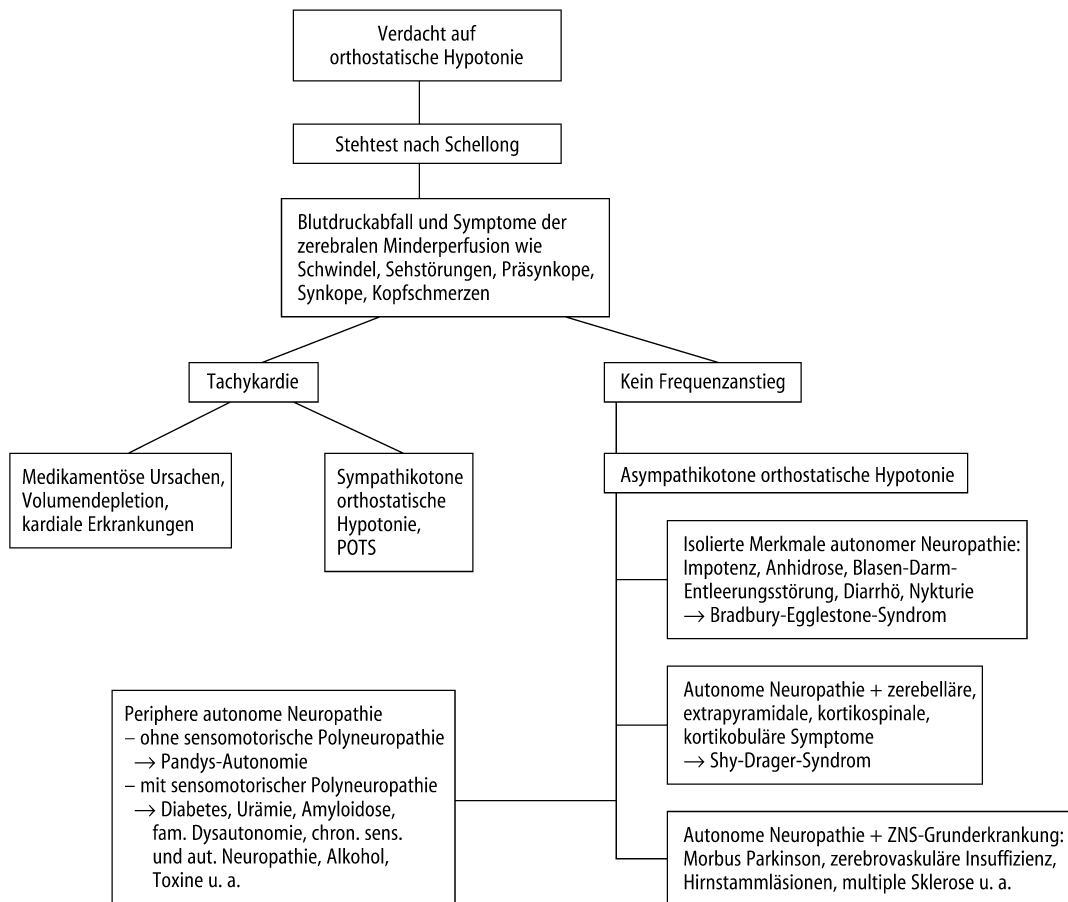
Patienten mit sympathikotoner orthostatischer Hypotonie weisen Symptome der sympathischen Gegenregulation wie Schwitzen, kalte Extremitäten, Übelkeit und Blässe auf.

Patienten mit asympathikotoner orthostatischer Hypotonie zeigen typischerweise autonom-nervale Symptome. Kennzeichnend sind eine maximale Ausprägung der Hypotonie in den frühen Morgenstunden, häufig eine Hypertonie im Liegen und eine inverse Tag-Nacht-Rhythmik der Blutdruckregulation mit nächtlicher Hypertonie und Hypotonie im Tagesverlauf.

8.3.2 Stehtest nach Schellong

Die wichtigste diagnostische Maßnahme bei Verdacht auf orthostatische Hypotonie ist die Durchführung des Stehversuches nach Schellong (Empfehlungsgrad IC). Nach 5- bis 10-minütigem Liegen mit insgesamt 3-maliger Blutdruck- und Frequenzmessung schließt sich ein 7- bis 10-minütiges Stehen mit Blutdruck- und Frequenzmessung in einminütigen Abständen, gefolgt von einem erneuten Liegen über 3 min mit jeweils Blutdruck- und Frequenzmessung in einminütigen Abständen an.

Eindeutig pathologisch sind ein systolischer Blutdruckabfall von mehr als 20–30 mmHg und ein diastolischer Blutdruckabfall von mehr als 10–15 mmHg. Bei pathologischem Blutdruckabfall



■ **Abb. 8.1.** Flussdiagramm zur Differenzialdiagnostik der orthostatischen Hypotonie. POTS »postural orthostatic tachycardia syndrome«

ist je nach Frequenzverhalten in eine sympathikotone Form der orthostatischen Hypotonie mit Tachykardie und eine asympathikotone Form mit fehlendem Frequenzanstieg zu differenzieren. Die weitere Differenzialdiagnostik ergibt sich aus dem Flussdiagramm in **Abb. 8.1**. Die neurokardiogene Synkope zählt nicht zur orthostatischen Hypotonie im engeren Sinne. Ihre Diagnostik erfolgt mithilfe des Kipptischversuches (► Abschn. 9.2).

8.3.3 Testverfahren der autonomen Funktion

Bei Vorliegen einer asympathikotonen orthostatischen Hypotonie empfiehlt sich neben einer umfassenden neurologischen Diagnostik die Durchführung nichtinvasiver, ggf. invasiver autonomer Funktionstests (Empfehlungsgrad IC; ■ Tab. 8.1). Hierbei werden Teile oder die Gesamtheit der Baroreflexfunktion und anderer autonomer Funktionen geprüft (Wieling u. van Lieshout 1993). Zielgrößen sind zumeist die Blutdruck- oder die Frequenzregulation.

8.4 Therapie

Eine spezifische Therapie der sympathikotonen Formen der orthostatischen Hypotonie ist häufig unnötig, eine Therapie der asympathikotonen Formen oft nur unzureichend möglich. Prinzipiell kann eine Besserung der Hypotonie durch Zunahme des

Übersicht 8.2. Nichtmedikamentöse Therapie der orthostatischen Hypotonie (modifiziert nach Moya et al. 2009)

- Training der Gefäßregulation: Radfahren, Schwimmen, Bewegungsbad, Wechselduschen, Bürstenmassagen, Kneipp-Anwendungen (Empfehlungsgrad IC)
- Langsames Aufstehen (Empfehlungsgrad IC)
- Schlafen mit erhöhtem Oberkörper: um 10–30° erhöhtes Kopfteil (Empfehlungsgrad IIb C)
- Kompressionsstrumpfhosen, Antigravitationsanzug (Empfehlungsgrad IIb C)
- Mechanische Manöver im Stehen: Beine kreuzen, Vornüberbeugen (auf Stuhllehne aufstützen), Fuß auf Sitzfläche eines Stuhles stellen, Hinhocken (»squatting«) (Empfehlungsgrad IIb C)
- Salzreiche Kost (Empfehlungsgrad IC)
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Empfehlungsgrad IC)
- Postprandiale Hypotonie: kleine Mahlzeiten, kein Alkohol, Kaffee nach Mahlzeit (Empfehlungsgrad IC)
- Meiden hypotonieverstärkender Situationen: große Mahlzeiten, Alkohol, lange Bettlägerigkeit, bewegungsloses Stehen, Arbeiten mit erhobenen Armen, Pressen (z. B. Heben schwerer Gegenstände), Hitze, Fieber (Empfehlungsgrad IC)

■ **Tab. 8.1.** Testverfahren der autonomen Funktion. (Auswahl nach Wieling u. van Lieshout 1993)

Testverfahren		Normale Antwort	Getesteter Teil des autonomen Nervensystems
Nichtinvasiv	Blutdruck in Orthostase	Abfall $RR_{\text{sys}} \leq 10$ mmHg RR_{diast} gleich bleibend	Sympathische und parasympathische afferente, zentrale und efferente Neurone
	Herzfrequenz in Orthostase	Anstieg 10–20/min	Sympathische und parasympathische afferente, zentrale und efferente Neurone
	Stehzeit	>10 min	Sympathische und parasympathische afferente, zentrale und efferente Neurone
	Plasmanoradrenalin	Anstieg im Stehen >2-fach	Sympathische und parasympathische afferente, zentrale und efferente Neurone
	Plasmavasopressin	Anstieg im Stehen	Parasympathische Afferenzen und zentrale Neurone
	Valsalva-Quotient ^a	>1,4	Sympathische und parasympathische afferente, zentrale und efferente Neurone
	Atemvariabilität der Herzfrequenz (QRS-Intervall Expiration/Inspiration)	>1,2	Parasympathische Afferenzen und Efferenzen
	Herzfrequenzvariabilität	Spezielle Auswertung erforderlich	Parasympathische Afferenzen und Efferenzen
	»Handgrip«-, »Cold-pressur«-, »Mental-arithmetic«-Tests	RR-Anstieg >10–15 mmHg	Sympathische Efferenzen
	Schweißtest	Diffuses Schwitzen	Sympathische cholinerge Efferenzen
	Pupillomotorik	In Abhängigkeit von Substanz	Sympathische und parasympathische Innervation
	MIBG-Szintigraphie des Herzens	Homogener Nachweis sympathischer Neurone	Sympathische Innervation
Invasiv	Valsalva-Manöver mit intraarterieller RR-Messung	Phase 1: RR-Anstieg Phase 2: sinkender RR bis Plateau, Tachykardie Phase 3: RR-Abfall Phase 4: überschießender RR-Anstieg, Bradykardie	Sympathische und parasympathische Afferenzen und Efferenzen, zentrale Neurone
	MSNA	Aktivitätsanstieg bei Provokationsverfahren für sympathische Efferenzen	(Parasympathische Afferenzen), zentrale Neurone, sympathische Efferenzen
	Baroreflexsensitivität	Bradykardie bei medikamenteninduziertem RR-Anstieg	Parasympathische Afferenzen und Efferenzen
	Infusion von α -Sympathomimetika	Nicht überschießender RR-Anstieg	α -Adrenozeptorsensitivität, Afferenzen und Efferenzen

MSNA »muscle sympathetic nerve activity«.

^a Verhältnis zwischen längstem und kürzestem QRS-Intervall.

effektiven Blutvolumens mit konsekutiver Vorlasterrhöhung infolge eines verbesserten venösen Rückstroms oder einer Volumenretention induziert werden, durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands infolge arterieller Vasokonstriktion oder Blockade vasodilatierender Effekte sowie durch positive Inotropie oder Chronotropie.

8.4.1 Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Die nichtmedikamentösen Therapiemaßnahmen zeigt ► Übersicht 8.2. Patienten mit sympathikotoner orthostatischer Hypotonie sollten über die Harmlosigkeit der Blutdruckregulationsstörung informiert sowie zu vermehrter Flüssigkeitszufuhr und zu einem Training der Gefäßregulation (körperliche Bewegung, Wechselduschen, Bürstenmassagen) angehalten werden. Allgemeine Verhaltensmaßregeln (z. B. langsames, nichtabruptes Auf-

stehen) sollten erteilt werden. Vor allem Patienten mit autonomer Dysfunktion, aber auch solche mit sympathikotoner orthostatischer Hypotonie, profitieren von einer nächtlich erhöhten Oberkörperlage um ca. 10–30° (Freeman u. Miyawaki 1993; Wieling u. van Lieshout 1993). Durch Aktivierung des RAAS wird eine Abnahme der nächtlichen Diurese mit konsekutiver Volumenretention ausgelöst. Das Tragen von Kompressionsstrumpfhosen, einschließlich abdominaler Kompression, kann hilfreich sein. Mechanische Manöver zur Verbesserung des venösen Rückstroms aus den unteren Extremitäten (Überkreuzen und Aneinanderpressen der Beine im Stehen, Vornüberbeugen im Stehen mit Aufstützen auf eine Stuhllehne, Hinhocken bei drohendem Bewusstseinsverlust) sind nützlich.

■ **Tab. 8.2** Medikamentöse Therapie der orthostatischen Hypotonie (modifiziert nach Moya et al. 2009)

Nichtautonom-neurogene orthostatische Hypotonie	Autonom-neurogene orthostatische Hypotonie	
	Standardtherapie	Individueller Nutzen möglich
1. Midodrin (z. B. 2-mal 1,25 mg/Tag), Norfenefrin (z. B. 3-mal 15–45 mg/Tag) Etilefrin ^a (z. B. 3-mal 5–10 mg/Tag, retard 1- bis 2-mal 25 mg/Tag) 2. FC (z. B. 0,1–0,2 mg/Tag, kurzfristig maximal 0,5 mg/Tag) 3. Kombinationen von 1.+2.	1. Midodrin (3-mal 5–20 mg/Tag) 2. FC (0,1–0,2 mg/Tag, Initialdosis bis 0,5 mg/Tag) 3. Kombinationen von 1.+2.	Bei defektem postganglionären sympathischen Neuron (Bradbury-Egglestone-Syndrom) Clonidin (z. B. 0,15–0,3–0,6 mg/Tag) Bei (teil)intaktem postganglionären sympathischen Neuron Ameszinium (z. B. 1- bis 3-mal 10–30 mg/Tag) Midodrin (z. B. 2-mal 1,25 bis 2-mal 10 mg/Tag) Tyramin + MAO-Hemmer (z. B. Ameszinium) L-Dihydroxyphenylserin ^b (L-DOPS, 800–1200 mg/Tag) Prostaglandinsynthesehemmer ^c Indometacin (z. B. 2- bis 3-mal 50 mg/Tag) Vasopressinanaloga V ₂ -Antagonist Desmopressin V ₁ -Antagonist Lysinvasopressin Somatostatinanaloga ^c Dopaminantagonisten Noradrenalinpumpe
Empfehlungsgrad IIaB/C oder IIbB/C, s. Text. FC 9-Fludrocortison, MAO Monoaminoxidase. ^a Wegen zusätzlicher β -Stimulation bei tachykarden Formen ungünstig. ^b Kausaltherapie bei Dopamin- β -Hydroxylasedefizienz. ^c Insbesondere bei postprandialer Hypotonie.		

8.4.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie zielt auf arterielle sowie venöse Vasokonstriktion und Volumenretention ab (■ Tab. 8.2).

Durch das Mineralokortikoid **9-Fludrocortison** wird eine Natrium- und Wasserretention induziert und zusätzlich durch Erhöhung des perivaskulären hydrostatischen Drucks in den unteren Extremitäten (Ödembildung) der venöse Rückstrom vergrößert. 9-Fludrocortison steigert die vasokonstriktorischen Effekte von α -Adrenozeptoragonisten und führt zu einer Erhöhung der Noradrenalinfreisetzung.

! Cave

Bei einer täglichen Dosierung >0,1 mg ist mit Nebenwirkungen wie Ödemen, Verstärkung einer Herzinsuffizienz, Hypertonie im Liegen, Schwindel, Alkalose oder substituitionsbedürftiger Hypokaliämie zu rechnen.

α -Adrenozeptoragonisten führen zu einer arteriellen Vasokonstriktion. Bei sympathikotoner orthostatischer Hypotonie mit ausgeprägter Tachykardie erscheinen Sympathomimetika mit zusätzlicher β -Adrenozeptorstimulation, wie z. B. Etilefrin, ungünstig. Hier sollten reine α -Agonisten wie Norfenefrin oder Midodrin verwendet oder auf Sympathomimetika gänzlich verzichtet werden.

Midodrin ist ein selektiver peripherer α -Adrenozeptoragonist ohne zentrale Wirkung. Die Wirkung von Midodrin ist möglicherweise neben der arteriellen Vasokonstriktion eine Zunahme der Extrazellulärflüssigkeit infolge Natrium- und Wasserretention. Midodrin ist wirksam bei sympathikotoner orthostatischer Hypotonie (Jacob et al. 1997a). Bei leichten Formen einer autonomen Dysfunktion mit erhaltener Restaktivität wird Midodrin mit Erfolg eingesetzt und gilt neben 9-Fludrocortison als Mittel der Wahl (Riley 2000).

Als experimentelles Therapieverfahren kann bei refraktären Fällen einer asympathikotonen orthostatischen Hypotonie eine Applikation von **Noradrenalin** über eine Pumpe mit Kathetersystem versucht werden (Oldenburg et al. 1999).

Die nichtphysiologische Aminosäure **L-threo-Dihydroxyphenylserin** ist ein synthetischer Noradrenalinvorläufer, der durch die ubiquitäre L-Aminosäuredecarboxylase in Noradrenalin umgewandelt wird und oral applizierbar ist. Bei einer Tagesdosis von 800–1200 mg ist eine Verbesserung der Orthostasesymptomatik möglich. L-DOPS ist eine kausale Therapie bei der Dopamin- β -Hydroxylase-Defizienz. Darüber hinaus kann L-DOPS jedoch auch bei anderen, häufigeren Formen der autonomen Dysfunktion eingesetzt werden. Positive Berichte liegen über die autonome Neuropathie bei Amyloidose, bei Morbus Parkinson sowie bei Shy-Drager- und Bradbury-Egglestone-Syndrom vor (Freeman u. Miyawaki 1993).

Clonidin ist ein zentraler, prä- und postsynaptischer partieller α_2 -Adrenozeptoragonist. Bei intaktem sympathischen Nervensystem besteht die Hauptwirkung des Clonidins in einer Hemmung der Noradrenalinfreisetzung mit konsekutiver Vasodilatation durch Stimulation präsynaptischer und zentraler α_2 -Rezeptoren. Bei komplettem Funktionsverlust zentraler und efferenter sympathischer Strukturen wirkt Clonidin infolge der Stimulation postsynaptischer, vaskulärer α_2 -Rezeptoren vasokonstringierend, venös mehr als arteriell. Clonidin ist somit bei komplettem, d. h. prä- und postganglionärem Funktionsverlust sympathischer Efferenzen, wie er für das Bradbury-Egglestone-Syndrom kennzeichnend ist, einsetzbar (■ Tab. 8.2).

Prostaglandinsynthesehemmer oder **Somatostatinanaloga** können bei postprandialer Hypotonie versucht werden (Kaufmann 2002). Weitere, z. T. experimentelle Optionen umfas-

sen Yohimbin, β -Adrenozeptorenblocker sowie Vasopressinanaloga.

8.5 Prognose

Sympathikotone orthostatische Formen der orthostatischen Hypotonie sind prognostisch fast immer irrelevant. Für die zumeist ausgeprägt beeinträchtigten Patienten mit asympathikotonen Formen der orthostatischen Hypotonie sollte ein umfassender, alle potenziell vorliegenden neurologischen Störungen berücksichtigender Behandlungsplan erstellt, individuell bezüglich seiner Effektivität regelmäßig geprüft und an den Verlauf angepasst werden. Die häufig sehr ernste Prognose asympathikotoner Hypotonien ist üblicherweise jedoch nicht durch die Kreislaufregulationsstörung limitiert.

Literatur

- Freeman R, Miyawaki E (1993) The treatment of autonomic dysfunction. *J Clin Neurophysiol* 10: 61–82
- Jacob G, Robertson D, Mosqueda-Garcia R et al. (1997a) Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system. *Am J Med* 103: 128–133
- Jacob G, Shannon JR, Black B et al. (1997b) Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation* 96: 575–580
- Kaufmann H (2002) Treatment of patients with orthostatic hypotension and syncope. *Clin Neuropharmacol* 25: 133–141
- Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. (2009) Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope (version 2009). *Eur Heart J* 30: 2631–2671
- Oldenburg O, Karliova M, Koeppen S et al. (1999) Das Shy Drager Syndrom. Seltene Ursache einer Orthostatischen Hypotonie. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 8–12
- Riley DE (2000) Orthostatic hypotension in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2: 225–230
- Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I et al. (1993) The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 329: 1449–1455
- Shannon JR, Flattem NL, Jordan J et al. (2000) Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* 342: 541–549
- Wieling W, Lieshout JJ van (1993) Investigation and treatment of autonomic circulatory failure. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 6: 537–543

Synkope

W. von Scheidt

9.1 Bedeutung und Einteilung – 275

- 9.1.1 Autonom-nerval vermittelte Synkopen (vasovagale Synkopen) – 275
- 9.1.2 Kardiogene Synkopen – 276
- 9.1.3 Zerebrovaskuläre Synkopen – 277

9.2 Diagnostik – 277

- 9.2.1 Anamnese – 278
- 9.2.2 Körperliche Untersuchung – 279
- 9.2.3 Strukturelle Herzerkrankung? – 279

9.2.4 Autonom-nervale Diagnostik – 279

9.2.5 Rhythmologische Diagnostik (EKG-Monitoring) – 280

9.3 Therapie der neurokardiogenen und anderer vasovagaler Synkopen – 283

9.4 Prognose – 285

Literatur – 285



Synkope ist ein plötzlich oder rasch einsetzender, spontan reversibler Bewusstseins- und Tonusverlust infolge einer zerebralen Minderperfusion. Andere Ursachen eines kurzfristigen, spontan reversiblen Bewusstseinsverlustes, wie z. B. Epilepsie oder Hypoglykämie, sind keine Synkope.

9.1 Bedeutung und Einteilung

Bewusstlosigkeit infolge zerebraler Minderperfusion tritt ca. 10 s nach Unterschreiten des für die zerebrale Autoregulation kritischen systolischen Perfusionsdruckes von 70 mmHg ein.

Pathogenetisch können Synkopen differenziert werden in:

- unzureichende Vasokonstriktion (inadäquat niedriger systemischer Gefäßwiderstand) oder
- unzureichende kardiale Auswurfleistung infolge
 - Flussobstruktion,
 - exzessiv erniedrigter Vorlast oder
 - tachykarder bzw. bradykarder Rhythmusstörungen.

Die unzureichende Vasokonstriktion ist Kennzeichen der autonom-nerval vermittelten, vasovagalen Synkopen. Unzureichende Auswurfleistung kennzeichnet die Synkope bei kardialer Grunderkrankung. Synkopen stellen eine große diagnostische Herausforderung dar, da es sich sowohl um eine »banale Ohnmacht« wie auch um die Abortivform eines plötzlichen Herztodes handeln kann. In ca. 1% aller Notaufnahmeverstellungen ist der Grund eine Synkope. Das Rezidivrisiko einer Synkope beträgt in Populationsstudien 33% in 3 Jahren. Der stärkste Prädiktor ist die kumulative bisherige Anzahl von Synkopen. Schwere Verletzungen wie Frakturen treten in 6% aller Synkopenpatienten auf, kleinere Verletzungen in 29% (Moya et al. 2009). Verlust an Mobilität und Selbstvertrauen sowie reaktive Depression schränken die Lebensqualität von v. a. älteren Patienten mit rezidivierenden Synkopen vergleichbar ein wie bei chronischen Erkrankungen. Synkopen verursachen als häufige Erkrankungen hohe direkte und indirekte Kosten. Mehr als 75% der Kosten entstehen im stationären Bereich.

Eine Einteilung der Synkopen gemäß den aufgeführten pathogenetischen Mechanismen ist in ► Übersicht 9.1 wiedergegeben.

Übersicht 9.1. Klassifikation der Synkopen (Moya et al. 2009)

Reflexsynkope (nerval-vermittelt)

- Vasovagal (emotionaler oder orthostatischer Stress)
- Situativ (Husten, Miktion, nach Belastung, postprandial u. a.)
- Karotissinussyknkope
- Atypische Formen (keine ersichtlichen Trigger oder atypische Präsentation)

Synkope infolge orthostatischer Hypotonie

- Primäre autonome Dysfunktion
- Sekundäre autonome Dysfunktion
- Medikamentös induziert
- Volumenmangel

Kardiogene Synkopen

- Arrhythmie als primäre Ursache
 - Bradykardie: Sinusknotensyndrom, AV-Überleitungs-erkrankung, SM-Dysfunktion
 - Tachykardie: supraventrikulär, ventrikulär (idiopathisch, bei struktureller Erkrankung oder Ionenkanal-erkrankung)
 - Medikamentös induzierte Bradykardie oder Tachy-arrhythmie
- Strukturelle Erkrankung
 - Kardial: akuter Infarkt, Ischämie, CMP, Vitien, hypertrophe CMP, intrakardiale Raumforderungen, Tampo-nade, Koronaranomalien, Klappenprothesendys-funktion
 - Andere: Lungenembolie, Aortendissektion, pulmo-nale Hypertonie

9.1.1 Autonom-nerval vermittelte Synkopen (vasovagale Synkopen)

Autonom-nerval vermittelte Synkopen sind die häufigste Synkopenform bei Patienten ohne kardiale Erkrankung. Zu vasovagalen Reaktionen neigen schätzungsweise 20% der Allgemeinbevölkerung. Gemeinsames Kennzeichen dieser physiologische Reflexbögen involvierenden Synkopen ist die Aktivierung einer

vasodepressorischen und einer kardioinhibitorischen Efferenz. Die Vasodilatation überwiegt meistens; Ausnahme ist die Karotissinusynkope. Die Afferenzen des Reflexbogens sind unterschiedlicher Herkunft (z. B. urogenitale, gastrointestinale, kardiopulmonale, ventrikuläre oder Karotissinusafferenzen) und charakterisieren die verschiedenen Synkopenformen.

Die präsynkopale Phase der vasovagalen Reaktion ist überwiegend durch das Auftreten klassischer **Prodromi** wie Benommenheit, Blässe, Übelkeit, Schwächegefühl, kalter Schweißausbruch, Sehstörungen, seltener Übelkeit, Kopfschmerzen, Gähnen und langsame, tiefe Atmung gekennzeichnet. Die Prodromalphase kann wenige Sekunden bis zu Minuten dauern; hierdurch wird den Betroffenen häufig das Vermeiden des Synkopeneintritts durch Hinlegen ermöglicht.

Das Auftreten vagaler Prodromi ermöglicht die wichtige Abgrenzung von rhythmogenen Synkopen, die typischerweise ohne Prodromalphase einsetzen. Eine Minderheit der Patienten mit autonom-nerval vermittelten Synkopen erfährt jedoch keinerlei Prodromalphase und synkopiert plötzlich. Dies betrifft v. a. ältere Patienten. Das Eintreten der Synkope ist durch den Bewusstseins- und Tonusverlust gekennzeichnet. Kurz anhaltende, asymmetrische myoklonische Krämpfe als Ausdruck der zerebralen Hypoxie mit passagerer kortikaler Desinhibition sind nicht ungewöhnlich. Ebenso ist Innässen möglich; dagegen ist Stuhlabgang ungewöhnlich.

Die postsynkopale Phase im Liegen ist durch eine rasche Besserung mit Rückkehr des Bewusstseins und des Wohlbefindens charakterisiert. Retrograde Amnesie und postiktaler Dämmerzustand treten nicht auf. Manchmal bestehen jedoch Benommenheit, Übelkeit und Kopfschmerzen über Stunden abklingend fort.

Die **neurokardiogene Synkope** stellt die häufigste vasovagale Synkopenform dar. Der arterielle Baroreflex als physiologische Adaptation an die Orthostase wird nach einer Stehzeit von minimal wenigen Minuten bis zu einer Stunde unterbrochen, ausgelöst durch die Reizung eines hypersensitiven ventrikulären Barorezeptors in Verbindung mit anderen Triggerfaktoren infolge einer Sympathikusexzitation mit verstärkter Kontraktion eines ausgeprägt vorlastgeminderten unterfüllten Ventrikels. Die plötzliche Zunahme inhibitorischer Afferenzimpulse an den Hirnstamm induziert einen akuten Verlust des vaskulären Sympathikotonus mit Vasodilatation und Blutdruckabfall, fakultativ begleitet von einer Bradykardie bis hin zur Asystolie. Die neurokardiogene Synkope tritt klassischerweise im Stehen oder im Gehen, auch unter oder nach körperlicher Belastung (z. B. Radfahren) auf, seltener im Sitzen. Prädisponierend sind Erschöpfung, Aufenthalt in überfüllten, stickigen Räumen, Hitze, Infekte und Vasodilatanzien.

Bei der **Karotissinusynkope** werden afferente Signale der Karotisbarorezeptoren über den N. glossopharyngeus zum Hirnstamm vermittelt und können eine Herzfrequenzverlangsamung und Vasodilatation induzieren. Von einer Karotissinusynkope kann nur ausgegangen werden, wenn die Synkope spontan infolge Kopfdrehung oder beengender Kleidung induziert wird. Der kausale Zusammenhang ist hierbei häufig sehr schwer beweisbar. Der kardioinhibitorische Typ mit Sinusbradykardie, SA-Block oder AV-Block ist mit ca. 70% der häufigste, ein rein vasodepressorischer Typ wird bei 5–10% der Patienten gesehen. Es handelt sich in der Regel um ältere Patienten mit arterieller Hypertonie und/oder Arteriosklerosemanifestation.

Als **situative Synkopen** bezeichnet man autonom-nerval vermittelte Synkopen mit einer viszeralen Afferenz. Gemeinsame

Kennzeichen sind ihr seltenes Auftreten und ihre sofortige diagnostische Klärung aufgrund der klaren Auslösesituation. Bei den meisten dieser autonom-nerval vermittelten Synkopen wird als Auslösemechanismus zusätzlich zu der Aktivierung einer viszeralen vagalen Afferenz eine exzessive Vorlastminderung durch Valsalva-Manöver (Pressor-Postpressor-Synkope) gefordert. Beispiele sind:

- Miktionssynkope (Männer, im Stehen),
- Schlucksynkope,
- postprandiale Synkope,
- Defäkationssynkope,
- Hustensynkopen.

Durch kortikohypothalamische Zentren kann im Sinne eines »central command« eine Aktivierung vagaler und eine Inhibition sympathischer Hirnstammzentren induziert werden. Typische Auslöser dieser **Emotionssynkopen** sind akute emotionale Belastungen wie Schreck, Angst oder körperliche Bedrohung.

Die belastungsinduzierte Synkope bei **Aortenstenose** tritt ein infolge eines Barorezeptor-»Mismatch« zwischen dem unter hohem Druck stehenden ventrikulären Barorezeptor und den unter geringerem Druck stehenden sinuortalen Barorezeptoren. Aufgrund einer Steigerung afferenter inhibitorischer Signale des ventrikulären Barorezeptors resultiert eine paradoxe Vasodilatation der nicht arbeitenden Muskulatur unter körperlicher Belastung mit konsekutiver Hypotension und Synkope.

Autonom-nerval vermittelte Hypotonien bzw. Synkopen infolge **Mechano- oder Chemorezeptoraktivierung** können ebenfalls auftreten, u. a. bei endoskopischen Eingriffen, hämorrhagischem Schock, akutem Myokardinfarkt, Koronarangiographie, Ischämie-Reperfusionsschaden, akuter Lungenembolie, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie sowie Hämodialyse.

Die **orthostatische Hypotonie** mit ihren Unterformen kann im Rahmen eines Schellong-Tests bzw. eines Kipptischversuchs von der neurokardiogenen Synkope abgegrenzt werden. Zur Differenzialdiagnostik und Therapie der orthostatischen Hypotonie ▶ Kap. 8.

9.1.2 Kardiogene Synkopen

Als kardiogene Synkope kann eine inadäquat verminderte zerebrale Perfusion aufgrund einer Einschränkung der kardialen Pumpleistung verstanden werden. Bei normaler Frequenz ist die verminderte Pumpleistung auf ein zu niedriges Schlagvolumen, klassischerweise als Folge einer mechanischen Flussobstruktion (wie z. B. bei der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie, bei primär pulmonaler Hypertonie etc.) zurückzuführen. Mechanische kardiogene Synkopen treten unter körperlicher Belastung auf. Die belastungsinduzierte Minderung des systemischen Gefäßwiderstands kann nicht durch einen adäquaten Anstieg des Herzzeitvolumens ausgeglichen werden. Bei der rhythmogenen Synkope ist durch eine ausgeprägte bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörung eine adäquate Auswurfleistung des linken Ventrikels nicht mehr gegeben. Eine Kombination beider Möglichkeiten ist nicht ungewöhnlich.

- Die rhythmogene Synkope zeichnet sich in der Regel durch ihr plötzliches, schlagartiges Einsetzen ohne Prodromi, ihre Positionsunabhängigkeit und zumeist ihre Unabhängigkeit von körperlicher Belastung aus.

Mit Eintreten der Synkope werden die Patienten blass bzw. aschgrau, kurze tonisch-klonische Krämpfe treten zumeist auf, gefolgt von zyanotischem Hautkolorit, Pupillenstarre und Inkontinenz.

Die einzelnen Rhythmusstörungen sind im Detail in ► Kap. 3 aufgeführt. Großes Augenmerk muss bei Synkopenpatienten insbesondere auch auf die Erkennung eines medikamenteninduzierten erworbenen **Long-QT-Syndroms** gelegt werden (<http://www.qtdrugs.org>, <http://www.torsades.com>).

9.1.3 Zerebrovaskuläre Synkopen

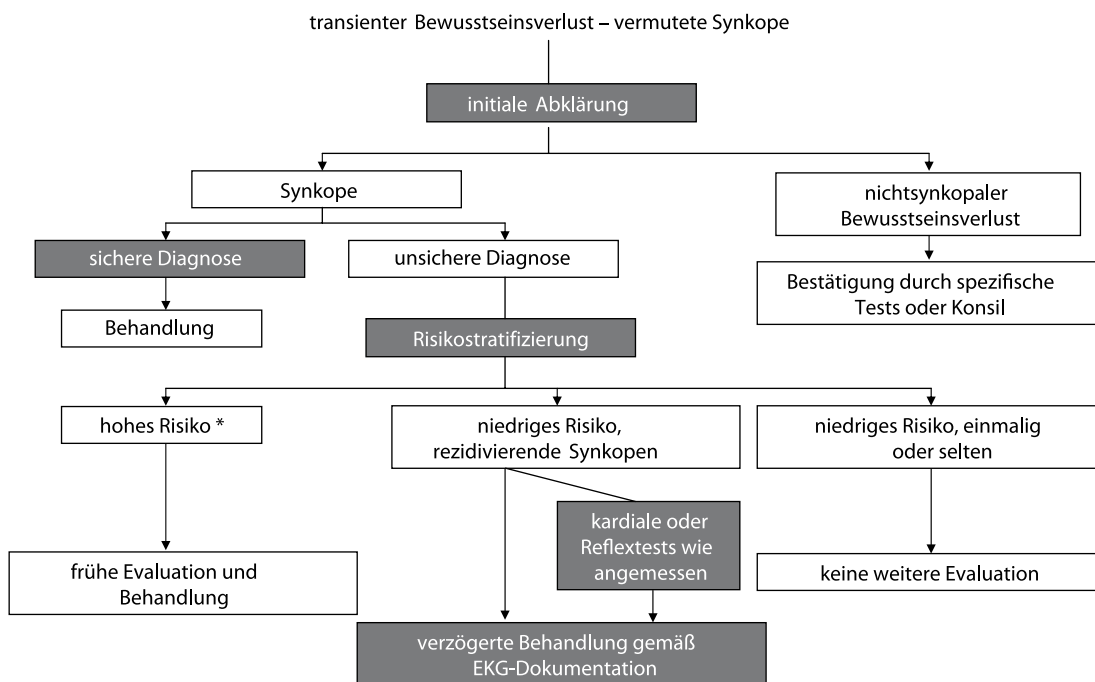
Synkopen sind ein seltenes und nahezu nie isoliert auftretendes Symptom einer zerebrovaskulären Erkrankung. Die vertebro-basiläre Insuffizienz ist gekennzeichnet durch Schwindel, Dysarthrie, Ataxie und Doppelbilder. »Drop attacks« ohne Bewusstseinsverlust sind weitaus häufiger als Synkopen. Ein primärer Bewusstseinsverlust kann Zeichen einer Hirnstammembolie sein. Das Vorliegen einer zerebralen Arteriosklerose schränkt die autoregulative Toleranzbreite gegenüber passageren zerebralen Minderperfusionsen unterschiedlicher Ursache generell ein.

Bei der Takayasu-Arteriitis sind neben vielfältigen herdförmigen Zeichen Synkopen nicht selten. Beim »Subclavian-steal«-Syndrom wird infolge eines Verschlusses der linken A. subclavia vor Abgabe der Vertebralarterie unter körperlicher Belastung des linken Arms im Bereich der Vertebralarterie ein umgekehrter Fluss mit zerebraler Minderperfusion induziert.

Die Basilarismigräne weist typischerweise weitere Zeichen der Hirnstammischämie auf. Bei ausgeprägten Migräneattacken kann eine schmerzinduzierte vasovagale Synkope auftreten.

9.2 Diagnostik

Die Diagnostik der Synkope wird durch die transiente Natur des Problems und durch das Fehlen eines diagnostischen Goldstandards erschwert. Sie erfolgt häufig nicht standardisiert, ineffizient und kostenintensiv (Kapoor 2002; Santini u. Colivicchi 2002). Die 3 häufigsten Synkopenursachen sind autonom-nerval vermittelte Synkopen, Arrhythmien bei struktureller Herzkrankheit und orthostatische Hypotonie (Soteriades et al. 2002). Die initiale Abklärung besteht aus 3 Schritten (■ Abb. 9.1): zunächst Abgrenzen des Patienten, bei dem nach sorgfältiger Anamnese (► Übersicht 9.2) eine prima vista Klärung der Synkopenursache erfolgen kann (■ Tab. 9.1). Hierbei kann es sich um eine harmlose oder gefährliche Synkopenursache handeln, die jeweilige Therapie kann jedoch bereits angestrebt werden ohne weiteren diagnostischen Klärungsbedarf. Ist eine prima vista Diagnose nicht zu stellen, wird gemäß ► Übersicht 9.3 die Frage einer Hochrisikosituation mit sofortiger Überwachungsnotwendigkeit und Abklärung geprüft. Die Erkennung einer Hochrisikokonstellation für plötzlichen Herztod oder gravierende kardiale Ereignisse beruht im Wesentlichen auf einer sorgfältigen Bewertung des EKGs und der Kenntnis einer ausgeprägten strukturellen Herzerkrankung oder koronaren Herzkrankheit (► Übersicht 9.3). Liegt eine Hochrisikosituation nicht vor, wird eine Verdachtsdiagnose generiert (► Übersicht 9.4), die dann die weiteren diagnostischen Schritte zunächst vorgibt. Mit diesem 3-schrittigen Vorgehen wird Sicherheit für den Patienten mit der Möglichkeit gezielter Diagnostik kombiniert und damit eine aktivstrukturierte Vorgehensweise gegenüber einer ungezielten, breiten »Schrotschuss«-Diagnostik betont. Bei strukturierter Anwendung einer leitlinienempfohlenen Diagnostik liegt die Aufklärungsrate von Synkopen über 90% (Brignole et al. 2006).



* Risiko kurzfristiger lebensbedrohlicher Ereignisse

■ **Abb. 9.1.** Diagnostischer Algorithmus bei Patienten mit vermutetem transientem Bewusstseinsverlust (modif. nach Moya et al. 2009)

Tab. 9.1. Diagnostischer Nachweis der Synkopenu rsache bei initialer Abklärung im Sinne einer »Prima Vista«-Klärung (Moya et al. 2009). Die Ursache kann harmlos oder lebensbedrohlich sein

Empfehlungen	Klasse	Grad
Vasovagale Synkope ist diagnostiziert, wenn der Synkope eine emotionale oder orthostatische Belastung vorangeht und typische Prodromi auftreten	I	C
Situationssynkope ist diagnostiziert, wenn die Synkope während oder unmittelbar nach spezifischen Triggern auftritt	I	C
Orthostatische Synkope ist diagnostiziert, wenn sie nach Aufstehen eintritt und eine Dokumentation einer OH vorliegt	I	C
Arrhythmiebedingte Synkope ist im EKG diagnostiziert, wenn Folgendes vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> — Persistierende Sinusbradykardie < 40/min beim wachen Patienten oder repetitiver sinuatrialer Block oder Sinusarrest ≥ 3 sec — AV-Block II°, Typ Mobitz 2 oder AV-Block III° — Alternierender Links- und Rechtsschenkelblock — Kammertachykardie oder schnelle paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie — Nicht-anhaltende Episoden polymorpher Kammertachykardien und verlängertes oder verkürztes QT-Intervall — Schrittmacher- oder ICD-Dysfunktion mit Pausen 	I	C
Kardiale Ischämie-assoziierte Synkope ist diagnostiziert, wenn die Synkope zusammen mit einem EKG-Nachweis einer akuten Ischämie mit oder ohne Myokardinfarkt auftritt	I	C
Kardiovaskuläre Synkope ist diagnostiziert, wenn die Synkope auftritt bei Patienten mit prolabierendem Vorhofmyxom, hochgradiger Aortenklappenstenose, pulmonaler Hypertonie, Lungenembolie oder akuter Aortendissektion	I	C
OH = orthostatische Hypotonie		

Die beiden Grundziele der Synkopenabklärung sind die Erkennung eines erhöhten Risikos für den plötzlichen Herztod bei struktureller Herzerkrankung einerseits sowie die Verbesserung der Lebensqualität und die Senkung eines Verletzungsrisikos bei prognostisch harmlosen Synkopen herzgesunder Patienten andererseits (Strickberger et al. 2006).

Wenn die Synkopenu rsache nach genauer Anamnese und körperlicher Untersuchung ungeklärt bleibt und keine Hochrisikosituation (► Übersicht 9.3) vorliegt, sollten Echokardiographie und, zumindest ab einem mittleren Lebensalter des Patienten, Ischämiediagnostik erfolgen. Danach kommt in Abhängigkeit vom Fehlen oder Vorliegen einer zugrunde liegenden Herzerkrankung der Kipptischuntersuchung, dem verlängerten EKG-Monitoring, insbesondere mittels Internem Looprekorder zur Dokumentation des Rhythmus bei einer künftigen Synkope, und nur noch selten der EPU die höchste diagnostische Bedeutung zu.

Eine neurologische und/oder psychiatrische Evaluation ist nicht routinemäßig indiziert (Empfehlungsgrad IIIC) ebenso wenig EEG, Doppler-Ultraschall der Halsgefäße und CT- oder MRT-Bildgebung des Gehirns. Ausnahme ist der Verdacht auf einen nichtsynkopalen Grund eines transienten Bewusstseinsverlustes.

9.2.1 Anamnese

Die entscheidenden anamnestischen Fragen sind in der ► Übersicht 9.2 wiedergegeben.

Positionsunabhängige, plötzlich einsetzende Synkopen sind klassischerweise rhythmogen; im Stehen nach einer Prodromalphase einsetzende Synkopen sind typischerweise vasovagale Synkopen.

Synkopen während körperlicher Belastung können infolge einer Flussobstruktion, einer tachykarden Rhythmusstörung ischämischer oder nichtischämischer Genese oder selten auch bei autonom-nervaler Reflexaktivierung auftreten. Letztere führt eher zum Synkopeneintritt direkt nach Belastung.

Übersicht 9.2. Anamnestische Fragen zur Synkope (Mod. nach Moya et al. 2009)

- Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen
- Position (stehend, sitzend, liegend)
- Aktivität (Ruhe, während oder nach körperlicher Belastung, spezifische Situationen wie Miktion etc.)
- Prädispositionen (langes Stehen, postprandial, überfüllter, stickiger Raum etc.)
- Vorangehende Ereignisse (Angst, Schmerz, Kopfdrehung)
- Zeitlicher Verlauf und Häufigkeit
- Assoziierte Symptome
 - Vagale Symptome: Blässe, Übelkeit, Kaltschweißigkeit, Benommenheit, Gähnen, Sehstörung
 - Kardiale Symptome: Palpitationen, Herzjagen, Blässe, Zyanose, Angina, Dyspnoe
 - Epilepsieassoziierte Symptome: Aura, postiktaler Dämmerzustand, Zungenbiss, nicht spezifisch: Krampfanfall, Urin- oder Stuhlabgang
- Medikamenteneinnahme, Alkohol
- Fremdanamnese (Art des Fallens, Gesichtsfarbe, Dauer, Atmungsmuster, evtl. symmetrische oder asymmetrische Krämpfe, vor oder nach Eintritt des Bewusstseinsverlustes?)

Wichtig ist die genaue Abgrenzung von synkopenähnlichen Beschwerden wie Schwindel, Hyperventilation, Panikattacken, vertebrobasiläre Insuffizienz mit Drop attacks und Hypoglykämiephasen. Anamnestische Hinweise für die z. T. nur schwer abzugrenzende Epilepsie sind das Fehlen eines blassen Hautkolorits während des Anfalls, Zungenbiss, postiktaler Dämmerzustand, das mögliche Auftreten aus dem Schlaf heraus, das Vorliegen lang anhaltender tonisch-klonischer, symmetrischer, rhythmischer Krämpfe mit asynchronem Ausklang.

9.2.2 Körperliche Untersuchung

Es sollten Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten im Liegen sowie Stehen im Rahmen eines **Schellong-Tests** geprüft werden. Kardiale Auskultationsphänomene sind hinweisend auf Synkopen infolge mechanischer Obstruktion. Laboruntersuchungen sind in der Synkopenabklärung üblicherweise nicht weiterführend, sollten jedoch zum Ausschluss einer Anämie, einer Hypoglykämie sowie einer Hyonatriämie durchgeführt werden.

9.2.3 Strukturelle Herzerkrankung?

Bei allen Patienten mit nach initialer Abklärung ungeklärter Synkopenursache (■ Abb. 9.1) sollte eine transthorakale Echokardiographie zum Nachweis/Ausschluss einer strukturellen Herzerkrankung erfolgen. Zusätzlich sollten diejenigen Patienten mit initial geklärter Synkopenursache eine Echokardiographie erhalten, deren Ursache kardialer Genese ist.

Die Ergometrie wird in den Empfehlungen nicht primär als Ischämiediagnostik eingesetzt. Bei vermuteter Myokardischämie als seltener Synkopenursache wird zur Koronarangiographie geraten. Dies ist zwingend bei Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, erscheint gerechtfertigt bei eindeutigen Hinweisen für eine Ischämie, wie z. B. typische stabile Angina. Bei geringen Verdachtsmomenten auf eine Myokardischämie sollte eine nichtinvasive Ischämiediagnostik vorgeschaltet werden. Selten benötigt werden kardiales MRT (z. B. bei Verdacht auf rechtsventrikuläre Dysplasie) oder kardiales CT (z. B. bei Verdacht auf Koronaromalie).

9.2.4 Autonom-nervale Diagnostik

Kipptischuntersuchung

Der Kipptischtest ist eine aufwändige, ambulant durchführbare, aber unzureichend vergütete, aussagekräftige diagnostische Methode zur Erkennung von vermuteten Reflexsynkopen bei den Patienten, bei denen anamnestisch noch keine vollständige Klarheit erzielt wurde. Indikationen zur Kipptischuntersuchung umfassen v. a.

- eine einzelne, ungeklärte Synkopen mit hohem Verletzungsrisiko oder beruflichen Auswirkungen (I B),
- rezidivierende Synkopen bei fehlender organischer Herzerkrankung (I B) oder bei Vorliegen einer organischen Herzerkrankung nach Ausschluss anderer Ursachen (I B),
- im Einzelfall Abgrenzung zwischen Reflexsynkope und orthostatischer Hypotonie als Synkopenursache (IIa C),
- Unterscheidung von Synkopen mit motorischen Entäußerungen und Epilepsie (IIb C).

Eine Kipptischuntersuchung ist nicht indiziert zur Therapiekontrolle (III C).

Es sind unterschiedliche Durchführungsprotokolle in Gebrauch:

- **Westminster-Protokoll:** passives Stehen für 45 min, Stehwinkel 60–70°,
- **Italienisches Protokoll:** passives Stehen für 20 min, Stehwinkel 60–70°, dann im Stehen sublinguale Applikation von 0,4 mg Nitroglyzerin, weiteres Stehen für maximal 20 min,

Übersicht 9.3. Risikostratifizierung. Kurzzeitige Hochrisikokriterien, die eine sofortige Hospitalisation oder intensive Abklärung erfordern (Moya et al. 2009)

Ausgeprägte strukturelle oder koronare Herzerkrankung

- Herzinsuffizienz, niedrige Auswurfraction oder früherer Myokardinfarkt

Klinische oder EKG-Merkmale, die eine arrhythmogene Synkope vermuten lassen

- Synkope während körperlicher Belastung oder im Liegen
- Palpitationen zum Synkopenzeitpunkt
- Familiengeschichte eines plötzlichen Herztodes
- nichtanhaltende Kammertachykardien (VT's)
- Bifaszikulärer Block (LSB oder RSB mit LAHB oder LPHB) oder andere intraventrikuläre Leitungsabnormalitäten mit einer QRS-Dauer ≥ 120 ms
- inadäquate Sinusbradykardie < 50 /min oder sinuatrialer Block bei Fehlen einer negativ chronotropen Medikation oder körperlichem Training
- QRS-Komplex mit Präexzitation
- Verlängertes oder verkürztes QT-Intervall
- RSB-Muster mit ST-Hebung in Ableitungen V1–V3 (Brugada-Syndrom)
- negative T-Wellen in rechtspräkordialen Ableitungen, Epsilon-Wellen, und ventrikuläre Spätpotentiale verdächtig auf arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

Wichtige Komorbiditäten

- Ausgeprägte Anämie
- Elektrolytstörung

ARVC arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, LAHB linksanteriorer Hemiblock, LPHB linksposteriorer Hemiblock, LSB Linksschenkelblock, RSB Rechtsschenkelblock, VT Kammertachykardie

- **Isoprenalin-Protokoll:** passives Stehen für 20 min, Stehwinkel 60–70°, dann im Stehen i.v.-Gabe von 1–3 $\mu\text{g}/\text{min}$ Isoprenalin, mit dem Ziel einer Frequenzsteigerung um 20–25%, weiteres Stehen für maximal 20 min.

Der gemischte Reaktionstyp (Typ 1) zeigt einen Blutdruckabfall vor dem Herzfrequenzabfall. Die Frequenz fällt entweder nicht oder für weniger als 10 s unter 40/min. Beim kardiainhibitorischen Typ ohne Asystolie (Typ 2a) fällt der Blutdruck vor der Frequenz, Letztere für mehr als 10 s unter 40/min, aber ohne Asystolie > 3 s. Der kardiainhibitorische Typ mit Asystolie (Typ 2b) weist eine Asystolie von mehr als 3 s auf, der Blutdruckabfall geht dem Frequenzabfall voraus oder tritt gleichzeitig ein. Der rein vasodepressorische Typ (Typ 3) zeigt einen Frequenzabfall von weniger als 10% des Ausgangswertes. Der gemischte Reaktionstyp ist mit zwei Dritteln aller Fälle der häufigste.

Sensitivität und Spezifität des Kipptischversuches bezüglich der neurokardiogenen Synkope sind bei einem fehlenden Goldstandard schwierig zu definieren. Die Spezifität wird um 90% angegeben (Strickberger et al. 2006). Ein positiver Kipptischversuch wird daher als zuverlässiger Nachweis einer neurokardiogenen Synkope gewertet. Spontansynkopen sind möglicherweise

Übersicht 9.4. Klinische Zeichen, die die Synkopenu rsache bei der Erstdiagnostik nahelegen und eine Verdachtsdiagnose erlauben (Moya et al. 2009)

Reflexsynkope

- keine strukturelle Herzerkrankung
- lange Anamnese rezidivierender Synkopen
- nach einem plötzlichen, unerwarteten unerfreulichen Anblick, Geräuschen, Geruch oder Schmerzen
- langes Stehen oder überfüllter, warmer Raum
- Übelkeit, Erbrechen im Zusammenhang mit der Synkope
- während oder nach der Mahlzeit
- bei Kopfdrehung oder Druck auf den Karotissinus (z. B. Tumor, Rasieren, enger Kragen)
- nach Belastung

Synkope infolge einer orthostatischen Hypotonie

- nach dem Aufstehen
- zeitlicher Zusammenhang mit Beginn oder Wechsel der Dosierung vasodilatierender Medikamente, die zu einer Hypotension führen
- verlängertes Stehen, insbesondere in überfüllten, warmen Räumen
- Vorliegen einer autonomen Neuropathie oder M. Parkinson
- Stehen nach Belastung

Kardiovaskuläre Synkope

- Vorhandensein einer bestimmten strukturellen Herzerkrankung
- Familienanamnese bzgl. plötzlicher Herztod oder Ionenkanalerkrankung

- während Belastung oder im Liegen
- abnormales EKG
- plötzlich einsetzende Palpitationen gefolgt von einer Synkope
- EKG-Befunde, die eine arrhythmogene Ursache nahelegen
 - Bifaszikulärer Block (definiert als Linksschenkelblock oder Rechtsschenkelblock kombiniert mit einem linksanterioren oder linksposterioren Hemiblock)
 - andere intraventrikuläre Leitungsstörungen (QRS-Dauer ≥ 120 ms)
 - AV-Block II°, Typ Wenckebach
 - asymptomatische, inadäquate Sinusbradykardie (< 50 /min), sinuatrialer Block oder Sinusarrest ≥ 3 sec ohne negativ chronotrope Medikamente
 - nichtanhaltende Kammertachykardien (VTs)
 - QRS-Komplex mit Präexzitation
 - langes oder kurzes QT-Intervall
 - frühe Repolarisation
 - Rechtschenkelblockartiger QRS-Komplex mit ST-Streckenhebung in den Ableitungen V1–V3 (Brugada-Syndrom)
 - negative T-Wellen in den rechtspräkordialen Ableitungen, Epsilon-Welle und ventrikuläre Spätpotentiale, verdächtig auf arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
 - Q-Zacken, die einen Herzinfarkt wahrscheinlich machen.

jedoch häufiger kardioinhibitorisch als Kipptischsynkopen (Moya et al. 2001). Die Sensitivität liegt deutlich niedriger, je nach Kollektiv zwischen 26 und 80% (Strickberger et al. 2006). Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen werten die aktuellen Leitlinien auch eine Hypotonie/Bradykardie mit Präsynkope bei strukturell herzgesunden Patienten als zumindest möglicherweise beweisend (Moya et al. 2009). Dies erscheint praktikabel und nachvollziehbar, mindert allerdings die Spezifität. Der Kipptisch wird auch als zumindest geeignet angesehen zur Diagnostik anderer Formen der Reflexsynkopen, bei denen verlängertes Stehen nicht den primären Trigger darstellt. Dies mindert jedoch nochmals die Sensitivität des Testverfahrens. Der Kipptischtest sollte bei entsprechender Indikation unabhängig vom Alter verwendet werden. Gerade bei älteren Patienten ist hiermit auch eine differentialdiagnostische Abklärung unterschiedlicher Formen der orthostatischen Hypotonie durchführbar.

Karotissinusmassage

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine aufwändige Durchführung einer Karotissinusmassage im Liegen und Stehen (erfordert einen Kipptisch, auf dem der Patient festgeschnallt ist) bei jedem Über-40-Jährigen nach initial ungeklärter Synkope. Dies ist zumindest in Deutschland ungebrauchlich. Eine negative CSM mag einen hohen negativ prädiktiven Wert haben im Sinne eines validen Ausschlusses eines Karotissinussyndroms (CSS) als Synkopenu rsache. Eine pathologische CSM hingegen besitzt einen unzureichenden positiv prädiktiven Wert als Nachweis eines CSS als Synkopenu rsache. Ein kausaler Zusammenhang mag dann hochwahrscheinlich sein, wenn die abzuklärende spontane Synkope eindeutig durch eine Reizung des Karotissinus ausgelöst

wurde (z. B. Kopfdrehung oder -anheben bei beengender Kleidung).

Ist dies anamnestisch nicht der Fall, wird zur SM-Therapieentscheidung die Dokumentation einer spontanen Asystolie gefordert (■ Tab. 9.2 und 9.4). Daher erscheinen in dieser Konstellation entweder die völlige Unterlassung der CSM oder die Implantation eines Internen Loop Rekorders (gemäß ■ Tab. 9.2) bei hypersensitivem, kardioinhibitorischen Karotissinusreflex als die vernünftigsten Lösungen, nicht jedoch eine ungezielte SM-Implantation. Das CSM-Abklärungsalter sollte abweichend von der Leitlinienempfehlung (Moya et al. 2009) von 40 auf 60 Jahre angehoben werden aufgrund der epidemiologischen Verteilung.

9.2.5 Rhythmologische Diagnostik (EKG-Monitoring)

Die Notwendigkeit eines EKG-Monitorings ist abhängig von dem Ergebnis der initialen Basisdiagnostik, insbesondere der Anamnese. Hiervon ist auch die Art und Weise des EKG-Monitorings auszuwählen. Bei aufgrund anamnestischer Angaben klarem Verdacht auf eine Reflexsynkope kann auf ein EKG-Monitoring verzichtet werden. Die unterschiedlichen Möglichkeiten eines Monitorings sind in ■ Tab. 9.2 aufgeführt.

12-Kanal-EKG (Empfehlungsgrad IC)

Das EKG kann eine rhythmogene Synkopenu rsache entweder direkt nachweisen (z. B. kompletter AV-Block) oder eine synkopenu rsache assoziierte Anomalie zeigen (z. B. Long-QT-Syndrom). Ein 12-Kanal-EKG ist bei ca. 5% aller Patienten mit Synkopen patho-

■ **Tab. 9.2.** Diagnostik mittels EKG-Monitoring (Moya et al. 2009)

Empfehlungen	Klasse	Grad
Indikationen		
EKG-Monitoring ist indiziert bei Patienten mit klinischen oder EKG-Merkmalen, die eine arrhythmogene Synkope nahelegen (Übersicht 9.4). Dauer und Art des Monitorings sollen an das Risiko und die Rezidivwahrscheinlichkeit der Synkope angepasst werden	I	B
– sofortiges intrahospitales Monitoring (Monitor oder Telemetrie) bei Hochrisikopatienten (► Übersicht 9.3)	I	C
– LZ-EKG bei Patienten mit häufiger Synkope oder Präsynkope (≥ 1/Woche)	I	B
– Interner Looprekorder (ILR) ist indiziert:		
– früh in der Diagnostik bei Patienten mit rezidivierenden Synkopen unklarer Genese, Fehlen von Hochrisikokriterien (► Übersicht 9.3) und hoher Rezidivwahrscheinlichkeit während der Batteriebensdauer des ILR	I	B
– Hochrisikopatienten (► Übersicht 9.3), bei denen eine ausführliche Abklärung kein Ergebnis gebracht hat	I	B
– ILR sollte erwogen werden, um die Bedeutung einer Bradykardie bei vermuteter oder sicher reflexvermittelter häufiger oder traumatischer Synkope vor einer evtl. Schrittmacherimplantation zu evaluieren	IIa	B
– Externer Looprekorder (ELR) sollte überlegt werden bei rezidivierenden Synkopen innerhalb von 4 Wochen	IIa	B
Diagnostische Kriterien		
EKG-Monitoring ist beweisend bei einer zeitlichen Korrelation zwischen Synkope und Arrhythmie (Bradykardie oder Tachykardie)	I	B
Liegt eine solche Korrelation nicht vor, sind folgende EKG-Befunde diagnostisch beweisend: AV-Block II° Typ Mobitz 2 oder AV-Block III° oder Pausen ≥ 3 sec (mit möglichen Ausnahmen: junger Sportler, im Schlaf, unter Medikamenten oder bei frequenzkontrolliertem Vorhofflimmern) oder bei Detektion langanhaltender SVT oder VT. Die Abwesenheit einer Arrhythmie während Synkope schließt eine arrhythmogene Synkope aus	I	C
– EKG-Dokumentation bei Präsynkope ohne relevante Arrhythmie ist kein zuverlässiges Surrogat für die Synkope	III	C
– Asymptomatische Arrhythmien (andere Art als o.g.) sind kein zuverlässiges Surrogat für die Synkope	III	C
– Sinusbradykardie (ohne Synkope) ist kein zuverlässiges Surrogat für die Synkope	III	C

■ **Tab. 9.3.** Indikationen zur elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) und diagnostische Kriterien (Moya et al. 2009)

Empfehlungen	Klasse	Grad
Indikationen		
Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung ist die EPU indiziert, wenn aufgrund der initialen Diagnostik der V.a. eine arrhythmogene Synkope besteht (► Übersicht 9.3) und nicht bereits eine Indikation zur ICD-Implantation besteht	I	B
Bei Patienten mit Schenkelblock sollte eine EPU erwogen werden bei nicht weiterführenden nicht-invasiven Tests	IIa	B
Bei Patienten mit Synkope und vorausgehenden plötzlichen und kurzen Palpitationen kann bei nicht weiterführenden nicht-invasiven Tests eine EPU erwogen werden	IIb	B
Bei Patienten mit Brugada-Syndrom, ARVC und HCM kann eine EPU in ausgewählten Fällen durchgeführt werden	IIb	C
Bei Patienten mit Hochrisikoberufen, bei denen auf jeden Fall eine kardiovaskuläre Ursache der Synkope ausgeschlossen werden sollte, kann eine EPU in ausgewählten Fällen durchgeführt werden	IIb	C
Eine EPU ist nicht indiziert bei Patienten mit normalem EKG, ohne strukturelle Herzerkrankung und ohne Palpitationen	III	B
Diagnostische Kriterien		
EPU ist beweisend und keine weiteren Tests sind erforderlich bei:		
– Sinusbradykardie und verlängerte korrigierte SKEZ > 525 ms	I	B
– Schenkelblock und HV-Intervall ≥ 100 ms in Ruhe oder His-Purkinje-Block II–III° bei inkrementeller atrialer Stimulation oder pharmakologischer Testung	I	B
– Induktion einer anhaltenden monomorphen VT bei Postinfarktpatienten	I	B
– Induktion einer schnellen SVT mit Reproduktion hypotensiver oder spontaner Symptome	I	B
Ein HV-Intervall von 70–100 ms sollte als beweisend betrachtet werden	IIa	B
Die Induktion polymorpher VT oder von Kammerflimmern bei Patienten mit Brugada-Syndrom, ARVC und Patienten nach CPR kann als beweisend betrachtet werden	IIb	B
Die Induktion einer polymorphen VT oder Kammerflimmern bei Patienten mit ischämischer CMP oder DCM ist als nicht diagnostisch zu werten	III	B

■ **Tab. 9.4.** Therapie bei Synkope aufgrund kardialer Arrhythmien (Moya et al. 2009)

Empfehlungen	Klasse	Grad
Synkope aufgrund kardialer Arrhythmien muss entsprechend der zugrundeliegenden Ursache behandelt werden	I	B
Schrittmacherimplantation		
— ist indiziert bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung, bei denen die Synkope durch einen Sinusarrest induziert ist (Symptom-Rhythmus-Korrelation) ohne behebbare Ursache	I	C
— ist indiziert bei Sinusknotenerkrankung mit Synkope und pathologischer korrigierter SKEZ	I	C
— ist indiziert bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung und Synkope und asymptomatischen Pausen ≥ 3 sec (mögliche Ausnahme: junge Sportler, Pausen im Schlaf oder unter Medikation)	I	C
— ist indiziert bei Patienten mit Synkope und AV-Block II° Typ Mobitz 2, fortgeschrittenem oder komplettem AV-Block	I	B
— ist indiziert bei Patienten mit Synkope, Schenkelblock und pathologischer EPU	I	B
— sollte erwogen werden bei Patienten mit Synkope unklarer Genese und Schenkelblock	IIa	C
— kann indiziert sein bei Patienten mit Synkope unklarer Genese und Sinusknotenerkrankung mit anhaltender asymptomatischer Sinusbradykardie	IIb	C
— ist nicht indiziert bei Patienten mit Synkope unklarer Genese ohne Erregungsausbreitungsstörung	III	C
Katheterablation		
— ist indiziert bei Patienten mit Symptom-Rhythmus-Korrelation zwischen Synkope und SVT oder VT bei fehlender struktureller Herzerkrankung (Ausnahme: Vorhofflimmern)	I	C
— kann indiziert sein bei Patienten mit Synkope verursacht durch das plötzliche Auftreten von tachykardem Vorhofflimmern	IIb	C
Medikamentöse antiarrhythmische Therapie		
— ist indiziert auch zur Frequenzkontrolle bei Patienten mit Synkope verursacht durch das plötzliche Auftreten von tachykardem Vorhofflimmern	I	C
— sollte erwogen werden bei Patienten mit Symptom-Rhythmus-Korrelation zwischen Synkope und SVT oder VT, wenn eine Katheterablation nicht möglich ist oder erfolglos war	IIa	C
ICD-Implantation		
— ist indiziert bei Patienten mit dokumentierter VT und struktureller Herzerkrankung	I	B
— ist indiziert bei induzierbarer anhaltender monomorpher VT (EPU) bei Postinfarktpatienten	I	B
— sollte erwogen werden bei Patienten mit dokumentierter VT und angeborener Kardiomyopathie oder Ionenkanalerkrankung	IIa	B

logisch; in einem Viertel dieser Fälle gelingt der direkte Nachweis der Synkopenerkrankung (Linzer et al. 1997).

- Ein völlig normales EKG kann als Prädiktor einer guten Prognose und einer geringen Wahrscheinlichkeit einer rhythmogenen Synkope gelten.

Langzeit-EKG (Empfehlungsgrad IC–IIC)

Das Langzeit-EKG ist üblich, zumeist aber diagnostisch nicht weiterführend. In 8 Studien mit insgesamt über 2600 Patienten mit Synkopen korrelierten Symptome und mithilfe des Langzeit-EKG erfasste Rhythmusstörungen in 4% der Fälle (Linzer et al. 1997). Nur bei den wenigen Patienten mit täglichen Rezidiven ist ein Kurzzeitmonitoring (24 h Langzeit-EKG), bei Rezidiven innerhalb weniger Wochen ein externer Looprekorder (ELR) ausreichend.

Interner Looprekorder (ILR)

Bei seltenen Synkopen – insbesondere bei Verdacht auf eine arrhythmogene Ursache, allerdings ohne Hochrisikokonstellation gemäß ► Übersicht 9.3 – sollte frühzeitig der ILR in der Diagnostikkaskade eingesetzt werden. Der ILR bietet die Möglichkeit, eine Rhythmusdiagnostik während der spontanen Synkope zu erhalten. Dies wird ermöglicht durch retrogrades Einfrieren einer EKG-Schleife nach stattgehabter Synkope durch externe Aktivie-

rung seitens des Patienten. Erkenntnisse über die spontane Synkope sind viel aussagekräftiger als Erkenntnisse aus provozierten Synkopen. Der implantierbare Looprekorder wird immer mehr zur Referenzmethode bei der Abklärung von Synkopen, bei denen eine arrhythmogene Ursache angenommen wird, aber noch nicht bewiesen ist. Die Indikationen sind in ■ Tab. 9.2 aufgeführt. Sie umfassen Patienten mit Synkopen unklarer Genese und Fehlen von Hochrisikokriterien sowie Hochrisikopatienten, bei denen eine ausführliche Abklärung kein Ergebnis erbracht hat. Eine sehr wichtige weitere Indikation ist die Rhythmusdokumentation, um die Bedeutung einer Bradykardie bei vermuteter oder sicher reflexvermittelter häufiger oder traumatischer Synkope vor einer eventuellen Schrittmacherimplantation zu klären.

Bei Postinfarktpatienten mit Synkope und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (EF > 40%) ist eine elektrophysiologische Untersuchung vor dem EKG-Monitoring indiziert.

Bei Patienten mit ausgeprägter struktureller Herzerkrankung und deutlich reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF < 35–40%), die ein hohes Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien haben, ist die Implantation eines ICDs indiziert, auch wenn der Mechanismus der Synkope weiterhin unklar ist und Synkoperezidive wahrscheinlich sind.

Allerdings ist der ILR bei Patienten mit unsicherer ICD-Indikation gemäß ■ Tab. 9.5 und bei Patienten mit erwartbar geringer

Aussagekraft einer EPU gemäß **■** Tab. 9.3 eine sehr überlegenswerte Alternative als initiale diagnostische Maßnahme. Somit entscheidet das mutmaßliche Gefährdungsausmaß für einen plötzlichen Herztod über die Wahl des Vorgehens.

Elektrophysiologische Untersuchung

Die EPU dient der Prüfung des Reizbildungs- und Leitungssystems sowie der Frage der Induzierbarkeit supraventrikulärer oder ventrikulärer Tachyarrhythmien (► Kap. 3). Bei Synkopenpatienten ist eine EPU nur noch selten erforderlich. Die Indikation wird deutlich zurückhaltender gestellt als früher (Moya et al. 2009).

Indikationen zur EPU, die Therapie bei Synkopen infolge kardialer Arrhythmien und ICD-Indikationen bei Patienten mit Synkope unklarer Genese und hohem Risiko für plötzlichen Herztod sind in den **■** Tabellen 9.3, 9.4 und 9.5 aufgeführt. Die einzige sicher indizierte Indikation (I B) zur elektrophysiologischen Untersuchung besteht bei Postinfarktpatienten mit noch erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion und Synkope (EF > 35–40%).

Überlegenswerte Indikationen im Einzelfall (IIb C) für eine EPU sind Patienten mit einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie, mit einer hypertrophen Kardiomyopathie und mit einem Brugada-Syndrom.

Supraventrikuläre Tachykardien führen nur selten zu Synkopen. Eine EPU ist deshalb nur im Einzelfall bei anamnestisch hochgradigem Verdacht auf eine durch SVT (On-off-Phänomen, Palpitationen) ausgelöste Synkope indiziert.

Die Wertigkeit der elektrophysiologischen Untersuchung zur Diagnostik bradykarder Ursachen der Synkopen ist gering, v. a. infolge begrenzter Sensitivität. Sie ist daher nur bei wenigen Patienten indiziert, z. B. bei Hochrisikopatienten für eine Bradykardie/Asystolie gemäß ► Übersicht 9.3. Die aktuelle Entwicklung bei diesen Patienten geht jedoch in Richtung ILR statt EPU, um die

höherwertige Aussage einer spontanen Asystolie gegenüber provozierten Bradykardieindikatoren für eine sichere Therapieentscheidung zu erhalten.

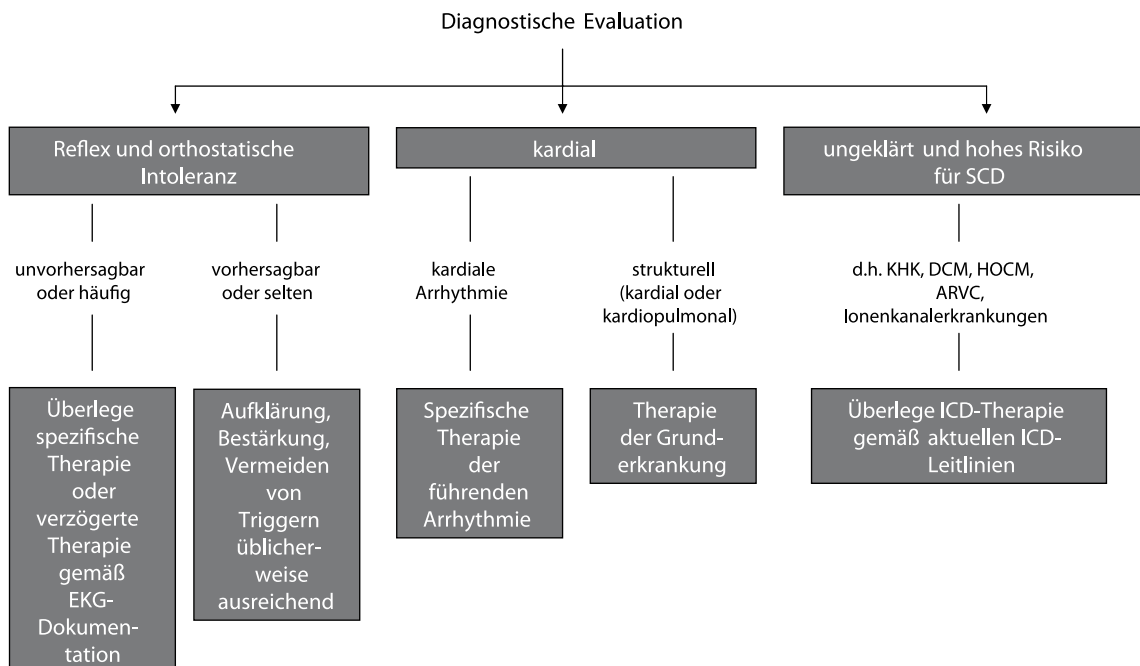
9.3 Therapie der neurokardiogenen und anderer vasovagaler Synkopen

Der prinzipielle Therapiealgorithmus für Synkopenpatienten ist in **■** Abb. 9.2 aufgeführt. Die Therapieempfehlungen für Reflexsynkopen sind in **■** Tab. 9.6 aufgeführt. Im Vordergrund steht die **nichtmedikamentöse Therapie**. Genaue, beruhigende Patienteninformation und Meiden von Auslösesituationen reduzieren die Häufigkeit deutlich.

- Bei beginnenden Prodromi sind der Jendrassik-Handgriff (Hände verschränken und Unterarmzug gegeneinander; Brignole et al. 2002) sowie Beine überkreuzen mit gleichzeitiger Anspannung der Bein-, Gesäß- und Abdominalmuskeln (Krediet et al. 2002) geeignet, den Synkopeneintritt zu verhindern.

Als effektiv im Sinne einer Desensibilisierung der Mechanorezeptorantwort hat sich das Stehtraining erwiesen. Zweimal tägliches bis zu 40-minütiges schräges Anlehnen an eine Wand (Fersen ca. 20 cm von der Wand entfernt, Wandkontakt lediglich mit den Schultern) kann bei regelmäßiger, langfristiger Durchführung zu einem Verschwinden von neurokardiogenen Synkopen führen (Reybrouck 2002). Der Langzeitnutzen des Stehtrainings hängt jedoch von der Compliance des Patienten ab. Das Tragen von Kompressionsstrümpfen und eine erhöhte tägliche Flüssigkeitsaufnahme sollten empfohlen werden.

Eine generelle **medikamentöse Therapie** wird in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Fachgesellschaft nicht empfohlen. Dies beruht auf dem Fehlen von randomisierten Studien oder der widersprüchlichen Datenlage. Als im Einzel-



■ Abb. 9.2. Therapie der Synkope (nach Moya et al. 2009)
ARVC = arrhythmogene rechtsventrikuläre CMP, DCM = dilatative CMP,

HOCM = hypertrophe obstruktive CMP, KHK = koronare Herzkrankheit, ICD = implantierter Cardioverter Defibrillator, SCD = plötzlicher Herztod

■ **Tab. 9.5.** ICD-Indikation bei Patienten mit Synkope unklarer Genese und hohem Risiko für plötzlichen Herztod (Moya et al. 2009)

Empfehlungen	Klasse	Grad	Kommentar
Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und schwer eingeschränkter LV-Funktion oder Herzinsuffizienz ist die ICD-Implantation gemäß den aktuellen Leitlinien für die ICD-Implantation/kardiale Resynchronisationstherapie indiziert	I	A	
Bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und schwer eingeschränkter LV-Funktion oder Herzinsuffizienz ist die ICD-Implantation gemäß den aktuellen Leitlinien für die ICD-Implantation/kardiale Resynchronisationstherapie indiziert	I	A	
ICD-Implantation sollte erwogen werden bei Hochrisikopatienten mit HCM (s. Text)	IIa	C	Niedrigrisiko: ILR erwägen
ICD-Implantation sollte erwogen werden bei Hochrisikopatienten mit ARVD (s. Text)	IIa	C	Niedrigrisiko: ILR erwägen
ICD-Implantation sollte erwogen werden bei Patienten mit Brugada-Syndrom und spontanem Typ-I-EKG	IIa	B	ohne spont. Typ-I-EKG: ILR erwägen
ICD-Implantation in Kombination mit Betablockertherapie sollte erwogen werden ILR erwägen bei Risikopatienten mit LQTS	IIa	B	Niedrigrisiko: ILR erwägen
ICD-Implantation kann erwogen werden bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und moderat eingeschränkter LV-Funktion oder Herzinsuffizienz und negativer EPU	IIb	C	ILR erwägen zur Klärung Synkopenmechanismus
ICD-Implantation kann erwogen werden bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie und moderat eingeschränkter LV-Funktion oder Herzinsuffizienzmechanismus	IIb	C	ILR erwägen zur Klärung Synkopenmechanismus

■ **Tab. 9.6.** Therapie der Reflexsynkopen (Mod. nach et al. Moya 2009)

Empfehlungen	Klasse	Grad
Prävention		
— Erläuterung der Diagnose, Bestärkung und Erklärung des Rezidivrisikos sind indiziert bei allen Patienten	I	C
— Stehtraining kann nützlich sein (2-mal tgl 30–40 min Anlehnen mit den Schultern an eine Wand, Fußabstand 20 cm von der Wand)	IIb	B
Mechanische Manöver bei Einsetzen von Prodromi		
— Isometrische mechanische Manöver sind indiziert bei allen Patienten mit Prodromi (Jendrassik-Griff, Beine überkreuzen und Anspannen)	I	B
Medikamentöse Prävention (individuell, keine generellen Empfehlungen)		
— Midodrin (2-mal 2,5–10 mg/Tag) kann indiziert sein bei Patienten ohne Besserung nach nichtpharmakologischen Maßnahmen	IIb	B
— Betablocker sind nicht indiziert	III	A
Schrittmachertherapie (Zweikammer-System)		
— Schrittmacherstimulation sollte überlegt werden bei Patienten mit dominierend kardioinhibitorischer Karotissinussynkope	IIa	B
— Schrittmacherstimulation sollte überlegt werden bei Patienten mit häufig wiederkehrenden Reflexsynkopen, Alter >40 Jahren und dokumentierter spontaner kardioinhibitorischer Antwort während Monitoring	IIa	B
— Schrittmacherstimulation kann indiziert sein bei Patienten mit Kipptisch-induzierter kardioinhibitorischer Antwort mit rezidivierenden, häufigen, unvorhersehbaren Synkopen und Alter >40 Jahre, wenn alternative Therapieformen versagt haben	IIb	C
— Schrittmacherstimulation ist nicht indiziert bei Fehlen eines dokumentierten kardioinhibitorischen Reflexes	III	C

fall überlegenswert wird Midodrin eingestuft (Moya 2009). Seine Wirksamkeit beruht am ehesten auf einer verstärkten Ausgangsvasokonstriktion; die einsetzende, autonom-nerval vermittelte Vasodilatation fällt dann geringer aus. Nahezu alle anderen medikamentösen Ansätze (β -Blocker, Serotonin-Reuptake-Hemmer, Disopyramid, Etilfrin, Verapamil, Scopolamin und Theophyllin) haben sich als nicht effektiv erwiesen. Zuletzt konnte in der randomisierten, doppelblinden POST-Studie kein Nutzen einer β -Blocker-Therapie gezeigt werden (Sheldon 2006b).

Zwei randomisierte Multizenterstudien belegen eine Teil-effektivität einer sequenziellen **Schrittmacherimplantation** in einer selektierten Patientengruppe mit ausgeprägter Kardioinhibition (Connolly et al. 1999; Sutton et al. 2000). In einer dritten Studie wurde 100 Patienten mit kardioinhibitorischer Synkope ein Zweikammerschrittmachersystem implantiert, das bei 52 Patienten eine stillgelegte Stimulationsfunktion hatte. In einem Sechsmontatsverlauf war das kumulative Rezidivrisiko in beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Connolly et al. 2003). Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation als Therapiemaß-

nahme ist somit eine Rarität. Die Indikation wird sowohl bei der Karotissinussyndrome als auch bei anderen Reflexsynkopen abhängig gemacht von der Dokumentation einer ausgeprägten spontanen Bradykardie/Asystolie bei Patienten mit häufigen Synkopen, nicht von pathologischen Testergebnissen bei Karotissinusmassage oder Kipptisch. Dies stellt eine vernünftige Indikation (IIa B) zur Implantation eines Internen Looprekorders dar (■ Tab. 9.2). Eine Schrittmacherindikation sollte bei Patienten unter 60 Jahren auch bei dokumentierten spontanen, häufigen kardioinhibitorischen Reflexsynkopen sehr zurückhaltend gestellt werden. Die alleinige Dokumentation einer Kipptisch-induzierten Asystolie gilt nur in besonderen Ausnahmefällen bei Patienten mit hoher Rezidivrate und Verletzungsgefahr als überlegenswerte Indikation (IIb C) zur Schrittmacherstimulation (■ Tab. 9.6). Hier mag durch erstmaliges Schaffen oder Verlängern einer Prodromalphase insbesondere die Verletzungsgefahr sinken.

Eine Schrittmachertherapie beeinflusst natürlich nicht die zumeist betont vorliegende vasodepressorische Komponente der neurokardiogenen Synkope.

Bei pathologischer Karotissinusmassage kann neben der schwierigen Dokumentation spontaner Asystolien die genaue Erfragung der jeweiligen spontanen Auslösesituation zur Schrittmacherindikationsstellung beitragen. Therapie der Wahl der gesicherten **Karotissinussyndrome** ist die sequenzielle Schrittmacherimplantation beim kardioinhibitorischen Typ (■ Tab. 9.6).

Die große Zurückhaltung mit medikamentöser oder Schrittmachertherapie und die Betonung »einfacher« Therapiemaßnahmen spiegelt die benigne Natur der Reflexsynkopen wider, bei denen eine Übertherapie vermieden werden sollte. Als außerordentlich hilfreich kann eine strukturierte Patienteninformationsbroschüre angesehen werden, die jeder Patient mit Reflexsynkopen erhalten sollte.

9.4 Prognose

Nicht die Synkope per se, sondern Art und Ausmaß einer zugrunde liegenden Herzkrankheit sind prognosebestimmend. Synkopen infolge einer strukturellen Herzerkrankung, z. B. VT bei ischämischer Kardiomyopathie, sind mit einer Einjahresletalität von bis zu 20–30% verbunden. Bei kardiogener Synkope bestehen ein 2-fach erhöhtes Risiko für Tod oder Schlaganfall und ein 2,66-fach erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt (Soteriades et al. 2002).

Insbesondere vasovagale Synkopen haben eine exzellente Prognose und weisen keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Letalität auf (Soteriades et al. 2002). Selbstverständlich können auch prognostisch eigentlich harmlose Synkopen bei plötzlichem Eintritt ohne Prodromi schwerwiegende oder gar lebensbedrohliche Verletzungen haben.

Zu Indikationen zur stationären Aufnahme eines Patienten mit stattgehabter Synkope (zwingend bei Hochrisikosituation gemäß ► Übersicht 9.3) und zur Frage der Fahrtauglichkeit s. die aktuelle Leitlinie (Moya et al. 2009).

Literatur

- Brignole M, Croci F, Menozzi C et al. (2002) Isometric arm-counterpressure maneuvers to abort impending vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 40: 2053–2059
- Brignole M, Menozzi C, Bartoletti A et al. (2006) A new management of syncope: prospective systematic guideline-based evaluation of patients referred urgently to general hospitals. *Eur Heart J* 27: 76–82
- Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M (1999) The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). *J Am Coll Cardiol* 33: 16–20
- Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE et al. for the VPS II Investigators (2003) Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II). *JAMA* 289: 2224–2229
- Kapoor WN (2002) Current evaluation and management of syncope. *Circulation* 106: 1606–1609
- Kaufmann H, Saadia D, Voustantiyouk A (2002) Midodrine in neurally mediated syncope. *Ann Neurol* 52: 342–345
- Kenny RA (2002) Neurally mediated syncope. *Clin Geriatr Med* 18: 191–210
- Krahn AD, Klein GJ, Yee R, Skanes AC (2001) Randomized Assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 104: 46–51
- Krediet CTP, Dijk N van, Linzer M (2002) Management of vasovagal syncope. *Circulation* 106: 1684–1689
- Linzer M, Yang EH, Estes NA et al. (1997) Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. *Ann Intern Med* 126: 989–996
- Menozzi C, Brignole M, Garcia-Civera R et al. (2002) Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test. *Circulation* 105: 2741–2745
- Moya A, Brignole M, Menozzi C et al. (2001) Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients with tilt-positive syncope. *Circulation* 104: 1261–1267
- Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. (2009) Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope (version 2009). *Eur Heart J* 30: 2631–2671
- Perez-Lugones A, Schweikert R, Pavia S et al. (2001) Usefulness of midodrine in patients with severely symptomatic neurocardiogenic syncope: a randomized control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 935–938
- Reybrouck T, Heidbuchel H, Werf F van de, Ector H (2002) Long-term follow-up results of tilt training therapy in patients with recurrent neurocardiogenic syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 25: 1441–1446
- Santini M, Colivicchi F (2002) In-hospital management of syncope: the european perspective. *Eur Heart J* 23: 767–768
- Sheldon RS, Raj SR, Rose S, Connolly SJ (2001) Beta-blockers in syncope: the jury is still out. *J Am Coll Cardiol* 38: 2135–2136
- Sheldon RS, Rose S, Connolly SJ et al. (2006a) Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 27: 344–350
- Sheldon RS, Connolly SJ, Rose S et al. (2006b) Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the prevention of vasovagal syncope. *Circulation* 113: 1164–1170
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. (2002) Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 347: 878–885
- Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, et al. (2006) AHA/ACC Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation* 113: 316–327
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C et al. (2000) Dual-chamber pacing in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomised study (VASIS trial). *Circulation* 102: 294–299

Lungenembolie und akutes Cor pulmonale

S. Rosenkranz

- 10.1 Epidemiologie – 287
 - 10.2 Risikofaktoren – 288
 - 10.2.1 Beinvenenthrombose – 288
 - 10.2.2 Risikofaktoren internistischer Patienten – 289
 - 10.2.3 Risikofaktoren chirurgischer Patienten – 290
 - 10.3 Pathophysiologische Konsequenzen der Lungenembolie – 291
 - 10.3.1 Rechtsventrikuläre Dysfunktion – 291
 - 10.3.2 Störung des Gasaustauschs – 292
 - 10.4 Klinisches Erscheinungsbild – 293
 - 10.4.1 Symptomatik – 293
 - 10.4.2 Differenzialdiagnose – 293
 - 10.4.3 Schweregrad – 294
 - 10.5 Diagnostik – 294
 - 10.5.1 Beurteilung der klinischen Wahrscheinlichkeit – 294
 - 10.5.2 Diagnostische Methoden – 295
 - 10.5.3 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Lungenembolie – 299
 - 10.6 Therapie – 300
 - 10.6.1 Therapieprinzipien – 300
 - 10.6.2 Therapeutische Strategien in der Akutphase – 301
 - 10.6.3 Antikoagulation – 301
 - 10.6.4 Thrombolyse – 303
 - 10.6.5 Chirurgische Therapiemaßnahmen – 304
 - 10.6.6 Katheterinterventionelle Therapieverfahren – 304
 - 10.7 Differenzialtherapie – 305
 - 10.8 Lungeninfarkt – 306
 - 10.9 Besondere Formen der Lungenembolie – 306
 - 10.9.1 Fettembolien – 306
 - 10.9.2 Luftembolie – 306
 - 10.9.3 Fruchtwasserembolie – 306
 - 10.10 Prophylaxe der Lungenembolie – 306
- Literatur – 307



Die Lungenembolie ist als meist thrombembolisch bedingte Verlegung einer oder mehrerer Pulmonalarterien mit der Folge einer plötzlich einsetzenden Gasaustauschstörung und einer akuten Druckbelastung des rechten Ventrikels definiert. Steigt der systolische Druck in der A. pulmonalis auf über 30 mmHg oder der Mitteldruck auf über 20 mmHg an, so spricht man vom akuten Cor pulmonale.

In über 95% aller Fälle ist die akute Lungenembolie thrombembolisch bedingt. Kann eine Thrombusquelle identifiziert werden, so findet sich in 70–90% der Fälle eine tiefe Beinvenenthrombose, 10–20% der Patienten mit Lungenembolie weisen eine Thrombose im Bereich der oberen Extremitäten auf (Tapson 2008; Torbicki et al. 2008). In seltenen Fällen kann es zur De-novo-Thrombose im Zusammenhang mit schweren Thoraxtraumen oder einer Sichelzellenanämie kommen. Seltene Ursachen von nichtthrombembolisch bedingten Lungenembolien sind Fettembolien im Rahmen ausgedehnter Frakturen der langen Röhrenknochen, peripartale Fruchtwasserembolien und meist iatrogen verursachte Luftembolien.

Selten kann einem akuten Cor pulmonale eine Druckerhöhung im kleinen Kreislauf im Rahmen eines Status asthmaticus, eines Spannungspneumothorax oder schwerer hypoxischer Zustände anderer Genese zugrunde liegen.

10.1 Epidemiologie

Die Lungenembolie ist nach dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache.

Die Inzidenz venöser Thromboembolien beträgt etwa 180–420/100.000 Einwohner/Jahr und hat sich seit den frühen 1980er Jahren kaum verändert. Bis zu 50% der Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose entwickeln Lungenembolien, die jedoch klinisch meist inapparent verlaufen. So konnte in einem Patientenkollektiv mit dokumentierter tiefer Beinvenenthrombose meist ohne klinische Symptomatik in der Perfusionsszintigraphie eine 51%ige Embolierate nachgewiesen werden. Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose der Oberschenkel- oder Beckenvenen wiesen sogar in 73% der Fälle Zeichen einer abgelaufenen Lungenembolie auf. Die Inzidenz der Lungenembolie beträgt in der Gesamtbevölkerung ca. 60–200/100.000/Jahr (Nordstrom u. Lindblad. 1998; Oger et al. 2000). Insgesamt versterben in den USA jedes Jahr bis zu 300.000 Patienten und in Deutschland bis zu 50.000 Patienten an einer Lungenembolie, und die Diagnose wird häufig erst autopsisch gestellt (Tapson 2008; Torbicki et al. 2008).

Die Gefährdung durch Thromboembolien, insbesondere Lungenembolien, nimmt im Alter deutlich zu, zudem sind Männer häufiger betroffen als Frauen. Bei über 85-Jährigen ist die jährliche Inzidenz gegenüber 15- bis 19-Jährigen nahezu 80-fach erhöht (Silverstein et al. 1998). Die Inzidenz der Lungenembolie beträgt im höheren Lebensalter etwa 1–2 Fälle/1000 Patientenjahre (Kniffin et al. 1994).

Bei etwa einem Drittel der Patienten ist die Lungenembolie sofort tödlich. Die Letalitätsrate der diagnostizierten Lungen-

embolie innerhalb der ersten 2 Wochen beträgt 11%. Die Patienten versterben häufig trotz bzw. während medizinischer Behandlung, da die Diagnosestellung und die Einleitung einer Therapie verspätet oder insuffizient erfolgen. Demgegenüber ist die Sterblichkeit nach Einleitung einer adäquaten Therapie deutlich geringer. Hieraus ergibt sich die Bedeutung der raschen und präzisen Diagnose des Krankheitsbilds, um erneute und potenziell tödliche Rezidive einer Lungenembolie zu verhindern.

10.2 Risikofaktoren

Für die Entstehung von Thromboembolien sind meist Interaktionen zwischen hereditären und umweltbedingten/erworbenen Faktoren von Bedeutung. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Lungenembolie entsprechen denen der tiefen Beinvenenthrombose. Auch wenn eine Lungenembolie ohne identifizierbare Ursachen auftreten kann, so lässt sich meist ein oder mehrere Risikofaktoren nachweisen (sekundäre LE). Die Häufigkeit idiopathischer bzw. nicht erklärbarer Lungenembolien beträgt ca. 20% (Goldhaber et al. 1999). Unter praktischen Gesichtspunkten ist es sinnvoll, zwischen Risikofaktoren internistischer Patienten und solchen Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Lungenembolie bei chirurgischen Patienten einhergehen, zu unterscheiden.

10.2.1 Beinvenenthrombose

Die Beinvenenthrombose entsteht auf dem Boden der vor fast 150 Jahren beschriebenen Virchow-Trias (Virchow 1862):

- Endothelschädigung der Vene,
- Stase des Blutes und
- Hyperkoagulabilität des Blutes.

Endothelschädigung der Vene

Endotheliale Schädigungen führen u. a. zur Freilegung von Kollagen; hierdurch kommt es über die Vermittlung von Faktor VI-II und Von-Willebrand-Faktor zur Thrombozytenaggregation. Adenosinphosphat und Thromboxan A2 werden freigesetzt, die wiederum eine Plättchenaggregation und eine Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems initiieren bzw. perpetuieren. Hierdurch kommt es zur Bildung und Vernetzung von Fibrin. Die kontinuierlich fortschreitende Koagulation des Blutes wird durch Fibrinabbau mithilfe von Plasmin, Antithrombin und Protein C verhindert. Zusätzlich verursachen vasoaktive Mediatoren (z. B. Serotonin, Bradykinin), die aus verletztem Gewebe freigesetzt werden, eine Vasodilatation, die zur intimalen Laceration und zur Freilegung von Kollagen führen kann, wodurch wiederum eine Thrombusformation begünstigt wird.

- Obgleich traumabedingte Endothelverletzungen bei manchen Formen der tiefen Beinvenenthrombose, insbesondere nach Hüftfrakturen oder Hüftoperationen, Bedeutung haben können, entstehen Thromben in der Regel jedoch im tiefen Venensystem ohne endotheliale Verletzung.

Verlangsamer Blutfluss (Stase)

Ein verlangsamer Blutfluss ist seit Langem als wesentlicher Faktor einer venösen Thrombusentstehung anerkannt. Normalerweise sind immer kleine Mengen aktivierter Gerinnungsfaktoren

(ATP, Faktor X, Thrombin, Fibrin) im Blut vorhanden, die jedoch durch die Leber abgebaut werden. Ein verlangsamter Blutfluss führt zu einer Verlängerung der Kontaktzeit dieser Faktoren mit Thrombozyten; hierdurch können Plättchenaggregation und Thrombusbildung initiiert werden.

- Verschiedene Situationen wie Bettlägerigkeit, Immobilisation oder Flugreisen führen zum verlangsamten Blutfluss und gelten als wesentliche prädisponierende Faktoren für eine tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie.

Die Immobilisation in liegender oder sitzender Position führt zu einer verminderten Drainage aus den Venen des Unterschenkels und somit zu einer Stase von Blut in diesem Bereich. Auch eine Vollnarkose führt durch Erschlaffung der glatten Muskulatur zur venösen Dilatation und fördert die Blutstase in den Extremitäten.

Hyperkoagulabilität

Der dritte Risikofaktor der Virchow-Trias, die Hyperkoagulabilität, wird in der Regel durch die Freisetzung von Thromboplastin aus verletztem Gewebe und die Aktivierung gerinnungsfördernder Faktoren durch Trauma, Schock, Geburt oder chirurgische Eingriffe vermittelt. Daneben kann es durch eine verminderte Fähigkeit der Leber zur Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren ebenfalls zu einer Hyperkoagulabilität kommen. Zahlreiche weitere Faktoren wie z. B. die Einnahme von Östrogenen können ebenfalls zu einer Erhöhung der Gerinnbarkeit beitragen.

Hereditäre Thrombophilien. Klassische hereditäre Defekte, die mit einer Thrombophilie einhergehen, sind in der Gesamtbevölkerung selten, können jedoch in bis zu 50% der Fälle bei jungen Patienten mit nicht erklärbarer Lungenembolie und positiver Familienanamnese gefunden werden. Sie können durch eine erhöhte Aktivität von Gerinnungsfaktoren und/oder eine verminderte Aktivität von Hämostaseinhibitoren zur Hyperkoagulabilität führen. Gesichert ist der Zusammenhang mit einem Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sowie mit der Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691→A; APC-Resistenz) und der Prothrombinmutation (G20210→A). Die Prävalenz dieser Defekte ist relativ gering (■ Tab. 10.1). So wird lediglich bei 2–3% aller Patienten mit venösen Thrombosen ein Protein-C-Mangel, bei etwa 2% ein Protein-S-Mangel und lediglich bei 1% ein Antithrombinmangel gefunden. Damit konnte für nur 10–15% der ungeklärten Thrombosen eine hereditäre Ursache gefunden werden. Gleichsam ist das Risiko, eine venöse Thromboembolie zu entwickeln, bei den meisten genetischen Defekten zumindest in der heterozygoten Form nur mäßig erhöht (■ Tab. 10.1). Jedoch ist das Thromboembolierisiko bei homozygoten Trägern der Faktor-V-Leiden-Mutation 30- bis 80-mal und bei homozygoten Trägern der Prothrombinmutation 10- bis 20-mal erhöht (Rosendaal et al. 1995).

- Die Koexistenz von mindestens 2 Defekten kann zu einer dramatischen Erhöhung des Thromboembolierisikos führen.

Die Wertigkeit des Thrombophilie-Screenings bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen ist angesichts der niedrigen Prävalenz und des meist nur mäßig erhöhten Risikos umstritten, zumal die therapeutischen Konsequenzen eines positiven Befundes im Hinblick auf die Dauer der Sekundärprophylaxe (therapeutische Antikoagulation) weitgehend unklar sind. Ebenso ist

■ **Tab. 10.1.** Prävalenz und relatives Thromboserisiko bei hereditären Thrombophilien

Genetischer Defekt	Prävalenz [%] (Kaukasische Bevölkerung)	Inzidenz [%] (Angehörige von Patienten mit VTE)	Relatives Risiko venöser Thromboembolien
Antithrombinmangel, heterozygot	<0,1	<5	8–12
Protein-C-Mangel, heterozygot	<0,5	<5	5–10
Protein-S-Mangel, heterozygot	<0,5	<5	2–8
Faktor-V-Leiden-Mutation (G1691→A)			
Heterozygot	ca. 5	<50	2–8
Homozygot	<0,02	<2	30–80
Prothrombinmutation (G20210→A)			
Heterozygot	<3	<20	2–5
Homozygot	<0,01	<1	10–20
MTHFR (C677T), homozygot	<5	<20	1,5–3

MTHFR 5-,10-Methylentetrahydrofolatreduktase, *VTE* venöse Thromboembolie.

■ **Tab. 10.2.** Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen bei APC-Resistenz

Thromboselokalisation und Häufigkeit	Dauer der oralen Antikoagulation	
	Heterozygote Mutation	Homozygote Mutation
Kein thrombembolisches Ereignis	Keine orale Antikoagulation	Keine orale Antikoagulation
Erstmals isolierte Beinvenenthrombose	1 Jahr	Dauerhaft
Bein- und Beckenvenenthrombose	5 Jahre	Dauerhaft
Lungenembolie	5 Jahre	Dauerhaft
Zweitthrombose	Dauerhaft	Dauerhaft

APC aktiviertes Protein C.

nicht belegt, ob der Nachweis einer Thrombophilie bei asymptomatischen Verwandten eines Patienten mit stattgehabter Lungenembolie eine Primärprophylaxe rechtfertigt. Die derzeitigen Empfehlungen zur Prophylaxe thrombembolischer Ereignisse bei Patienten mit Faktor-V-Mutation sind in ■ Tab. 10.2 zusammengefasst.

10.2.2 Risikofaktoren internistischer Patienten

Hospitalisation

Die Prävalenz der Lungenembolie beträgt bei hospitalisierten Patienten insgesamt ca. 0,4% (Stein et al. 2005). Hospitalisierte Patienten weisen im Vergleich zu ambulanten Patienten ein bis zu 150-fach erhöhtes Risiko für Lungenembolien auf, und Lungenembolien zeichnen für 5–10% der Todesfälle im Krankenhaus verantwortlich. Bei internistischen Patienten mit plötzlich einsetzenden Erkrankungen ist das Risiko besonders hoch (Francis 2007). Daher wurden in den vergangenen Jahren sowohl im chirurgischen wie auch im internistischen Bereich effektive Prophylaxeregime entwickelt.

Bettlägerigkeit

Internistische Patienten mit hohem Lungenembolierisiko sind solche mit langer Bettlägerigkeit, z. B. bei Paraplegie, Guillain-Barré-Syndrom, schwerer Herzinsuffizienz usw. Der venöse Blutfluss erreicht ab dem siebten Tag der Bettlägerigkeit ein Minimum. Entsprechend muss mit einer kontinuierlichen Zunah-

me der Thrombose- und Embolieinzidenz innerhalb der ersten 7 Tage einer Bettruhe gerechnet werden. In einer großen Autopsiestudie hatten Patienten mit Querschnittslähmung eine Lungenembolieinzidenz von bis zu 30%.

Hohes Alter

Fortgeschrittenes Lebensalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse. Eine Differenzierung von Begleiterkrankungen ist durch die erhöhte Inzidenz derartiger Erkrankungen im höheren Lebensalter schwierig. Auch ohne Begleiterkrankungen kommt es im Alter >50 Jahren zu einer erhöhten Inzidenz tödlicher Lungenembolien. Da die Altersabhängigkeit sowohl bei der idiopathischen als auch bei sekundären Lungenembolien (z. B. postoperativ, bei Immobilisierung oder Trauma) zu beobachten ist, spiegelt sie einerseits die altersbedingte Zunahme an Risikofaktoren, andererseits jedoch auch den biologischen Prozess des Alterns selbst wider.

Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Lungenembolie. Bei dieser Erkrankung besteht zudem eine deutliche Altersabhängigkeit. So weisen Patienten unter 30 Jahren mit Herzinsuffizienz eine ca. 5%ige Inzidenz von Lungenembolien auf (vergleichbar mit gleich alten, nichtherzinsuffizienten Patienten), während Patienten über 30 Jahre eine Thromboembolieinzidenz von 18,6% aufwiesen. Einen zusätzlichen Risikofaktor stellt das Vorhofflimmern dar.

Maligne Erkrankungen

Patienten mit malignen Erkrankungen weisen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Lungenembolie auf. Bis zu 15% aller Patienten mit Tumoren entwickeln klinisch manifeste Thromboembolien, und Lungenembolien sind die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit Krebserkrankungen. Es zeigen sich jedoch Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorformen. Das höchste Risiko haben Patienten mit Pankreaskarzinomen (35%), gefolgt von Lungen- oder Urogenitaltumoren (ca. 20%) und Mamma-, Magen- oder Prostatakarzinomen (ca. 16%). Umgekehrt können Lungenembolien auch als Erstmanifestation maligner Erkrankungen auftreten. Der prothrombotische Effekt von Malignomen kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden. Neben einer mechanischen Kompression oder Infiltration venöser Gefäße können Tumoren durch Bildung und Freisetzung von Zytokinen sowie prothrombotischen (»tissue factor«) oder antifibrinolytischen Faktoren (PAI-1) zur Hyperkoagulabilität beitragen. Auch Chemotherapien sind mit einem erhöhten Thromboembolierisiko assoziiert.

Adipositas

Ähnlich den Malignomen lässt sich auch die erhöhte Thromboembolieeigenschaft bei adipösen Menschen durch mechanische Kompression der Venen und durch direkte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Adipokinen) sowie von prothrombotischen/antifibrinolytischen Faktoren aus dem Fettgewebe erklären.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer Lungenembolie, wenngleich das exakte Risiko schwer von dem etwaiger Begleiterkrankungen zu trennen ist. Autopsiestudien zeigen eine ca. 20%ige Lungenembolieinzidenz.

Flugreisen und langes Sitzen

Anamnestisch können langes Sitzen im Rahmen einer kurz zurückliegenden Flugreise (»Economy class-Syndrom«) oder Bahnreise sowie berufliche Tätigkeiten mit vorwiegend sitzender Tätigkeit wie langes Sitzen vor dem Computer (»eThrombosis«) auf ein erhöhtes Thromboserisiko hinweisen (Beasley et al. 2003), da es durch langes Sitzen zu einer Behinderung des venösen Rückstroms mit Stase in den unteren Extremitäten sowie zu einer Erhöhung des Hämatokrits und der Blutviskosität kommen kann. Nach Flugreisen über 5000 km ist das Lungenembolierisiko gegenüber kürzeren Flügen etwa 11-fach erhöht, und bei Langstreckenflügen (>7500 km) beträgt die Inzidenz 4,8 Fälle/1 Mio. Passagiere (Lapostolle et al. 2001). Jedoch kann das individuelle Risiko je nach Vorliegen hereditärer oder erworbener Risikofaktoren beträchtlich höher liegen.

Schwangerschaft

Die Schwangerschaft führt aus einer Reihe von Gründen (Behinderung des venösen Blutflusses aus den unteren Extremitäten durch Kompression der V. cava inferior, erhöhte Östrogenspiegel, Erhöhung aller Gerinnungsfaktoren außer Faktor XI und XIII) zu einer erhöhten Prädisposition für thromboembolische Ereignisse. Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen und pulmonaler Embolien während der Spätschwangerschaft und in zeitlichem Zusammenhang mit der Geburt ist im Vergleich zu gleichaltrigen nichtschwangeren Frauen um das 5- bis 10-Fache erhöht (0,6–1,3 Ereignisse/1000 Geburten). Eine aktuelle epidemiologische Studie

zeigte, dass das relative Risiko für venöse Thromboembolien während Schwangerschaft und Postpartalphase um den Faktor 4,3 erhöht ist, mit einer Indizienz von 199,7 Ereignissen/100.000 Frauenjahre. Besonders gefährdet sind die Frauen kurz nach der Geburt. So ist das Risiko für eine tiefe Venenthrombose während der Postpartalphase im Vergleich zur Schwangerschaft 5-fach und das Risiko für eine Lungenembolie sogar 15-fach erhöht.

Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva ist mit einer 2- bis 5-fachen Erhöhung des Lungenembolierisikos assoziiert (Rosendaal et al. 2002). Jedoch ist das absolute Risiko der oralen Kontrazeption mit 10 venösen Thromboembolien und einer tödlichen Lungenembolie pro 100.000 behandelten Frauen pro Jahr niedrig, sodass diese Verhütungsform als sicher anzusehen ist (Parkin et al. 2000).

! Cave

Die orale Kontrazeption ist bei hereditärer Thrombophilie oder positiver Familienanamnese relativ und bei stattgehabter Venenthrombose oder Lungenembolie absolut kontraindiziert.

Bei der postmenopausalen Hormonersatztherapie ist das Lungenembolierisiko 2- bis 4-fach erhöht (Grady et al. 2000).

Da die Frauen jedoch beträchtlich älter sind, sind die Abso-lutzahlen höher. So wurden in Studien bis zu 80 tödliche Lungenembolien/100.000 Frauen/Jahr registriert (Rossouw et al. 2002), bei gleichzeitig nicht gesichertem Nutzen der Hormon-ersatztherapie.

Offenes Foramen ovale

Bei 17% aller Erwachsenen besteht ein offenes Foramen ovale, das bei Patienten mit Lungenembolie einen unabhängigen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt. Durch die Lungenembolie kommt es zu einer Erhöhung des rechtsatrialen Drucks, der den linksatrialen Druck übersteigen kann. Dies führt zu einer Öffnung des interatrialen Ventils mit Rechts-links-Shunt und konsekutiver systemischer O₂-Entsättigung. Diese arterielle Hypoxämie ist therapierefraktär und verschlechtert sich nach Intubation und Beatmung mit PEEP weiter. Darüber hinaus können paradoxe Embolien in dieser Situation zu lebensbedrohlichen Schlaganfällen und arteriellen Embolien führen.

10.2.3 Risikofaktoren chirurgischer Patienten

Abhängig vom Eingriff lassen sich chirurgische Patienten präoperativ durch eine Risikostratifikation in solche mit hohem, mittlerem und geringerem Risiko für eine Lungenembolie einteilen (■ Tab. 10.3). Entsprechend können prophylaktische Maßnahmen an diesem Risiko orientiert werden.

Niedriges Risiko

Patienten haben ein niedriges Thromboembolierisiko, wenn sie jünger als 40 Jahre alt sind und sich einer unkomplizierten Operation unterziehen müssen. Patienten über 40 Jahre mit unkomplizierter Operation und ohne zusätzliche Risikofaktoren haben ebenfalls ein geringes Thromboembolierisiko, wenn die Operationsdauer <30 min beträgt. Das Risiko dieser Patientengruppe ist <10%, eine Unterschenkelthrombose zu entwickeln, und <1% für eine ileofemorale Thrombose. Weniger als 0,01% aller Patienten mit niedrigem Risiko erleiden ohne Prophylaxe eine tödliche Lungenembolie.

■ **Tab. 10.3.** Risikofaktoren zur Entwicklung einer Lungenembolie

Bereich	Risiko	
Internistische Patienten	Über 7-tägige Immobilisation	
	Paraplegie und Paraparese	
	Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III–IV	
	Adipositas	
	Fortgeschrittenes Lebensalter	
	Bösartige Erkrankungen: Pankreaskarzinom Kolonkarzinom Karzinome des Urogenitaltrakts Bronchialkarzinom Mammakarzinom Magenkarzinom Prostatakarzinom	
	Schwangerschaft und Geburt	
	Kritische Allgemeinerkrankungen Schock Lungenversagen (ARDS)	
	Pankreatitis	
	Gerinnungsstörungen: APC-Resistenz AT-Mangel Protein-C-/Protein-S-Mangel Cardiolipinantikörper HIT-II	
	Chirurgische Patienten	Niedriges Risiko: Alter <40 Jahre Unkomplizierte chirurgische Eingriffe Alter >40 Jahre mit chirurgischem Eingriff <30 min und fehlenden Begleitrisiken
		Mittleres Risiko: Alter >40 Jahre mit chirurgischem Eingriff >30 min Adipositas Kolonchirurgie Ausgedehnte Dissektionen Fortgeschrittenes Lebensalter Operation bösartiger Tumoren Varizenoperationen
		Hohes Risiko: Patienten >40 Jahre bei Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose/Lungenembolie Ausgedehnte Tumorchirurgie im Bereich des Beckens oder des Abdomens Orthopädisch-chirurgischer Eingriff an der unteren Extremität

APC aktiviertes Protein C, ARDS »acute respiratory distress syndrome«, AT Angiotensin, HIT heparininduzierte Thrombozytopenie, NYHA New York Heart Association.

Mittleres Risiko

Ein mittleres Risiko weisen Patienten über 40 Jahre auf, die sich einer Operation mit einer Dauer >30 min unterziehen müssen. Dieses Risiko wird durch Adipositas, Operationen am Dickdarm, ausgedehnte Dissektionen, Operationen wegen eines malignen Tumors, durch fortgeschrittenes Lebensalter sowie lange Phasen einer postoperativen Bettruhe erhöht. Diese Gruppe von Patienten hat ein 10- bis 40%iges Risiko für die Entwicklung einer Un-

terschenkelthrombose und ein 2- bis 10%iges Risiko für die Entwicklung einer proximalen Venenthrombose. Von allen Patienten in dieser Gruppe erleiden 0,1–0,7% eine tödliche Lungenembolie, falls keine Prophylaxe durchgeführt wird.

Hohes Risiko

Die Hochrisikogruppe umfasst die Patienten über 40 Jahre, die bereits eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie erlitten haben.

- In die Hochrisikogruppe fallen ebenfalls Patienten, bei denen ausgedehnte Becken- oder Abdominaleingriffe wegen bösartiger Erkrankungen oder orthopädische Operationen an der unteren Extremität durchgeführt werden müssen.

Diese Patienten entwickeln in 40–80% der Fälle eine Thrombose des Unterschenkels und in 10–20% eine proximale Venenthrombose. Ohne Prophylaxe erleiden 1–5% von ihnen eine tödliche Lungenembolie.

Der Identifizierung prädisponierender Faktoren sowie der Einschätzung ihrer relativen Bedeutung kommt sowohl für die Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit im Rahmen der diagnostischen Abklärung symptomatischer Patienten als auch insbesondere für Entscheidungen zur Primärprophylaxe thromboembolischer Ereignisse eine überragende Bedeutung zu. Dennoch zeigen aktuelle Daten einer internationalen Erhebung an >68.000 Patienten in 358 Krankenhäusern, dass lediglich 39,5% der internistischen und 58,5% der chirurgischen Patienten mit signifikanten Risikofaktoren eine adäquate Prophylaxe erhielten (ENDORSE-Studie, Cohen et al. 2008).

10.3 Pathophysiologische Konsequenzen der Lungenembolie

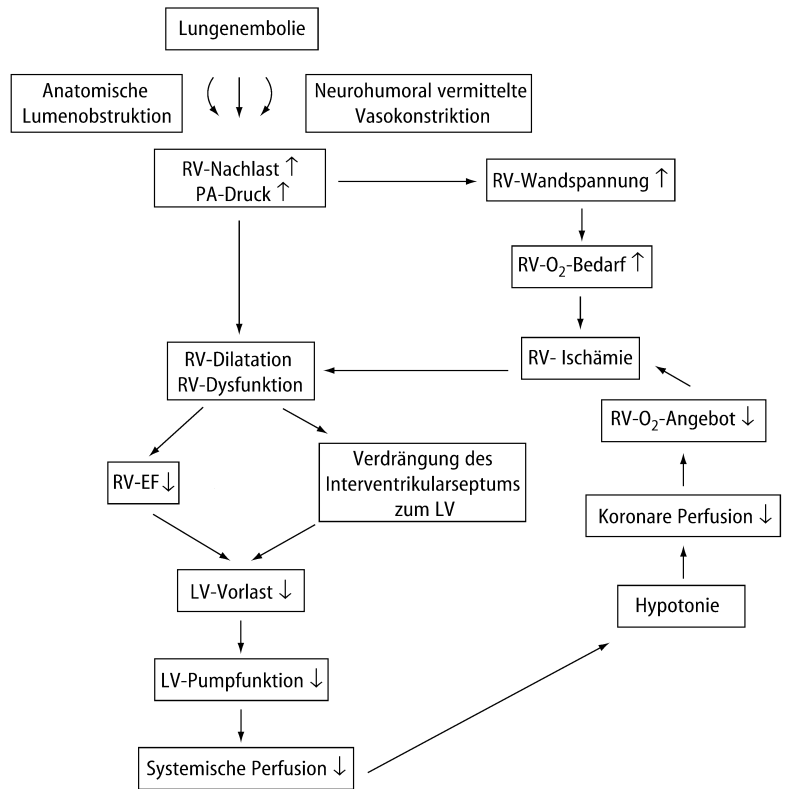
Die pathophysiologischen Veränderungen nach einer Lungenembolie lassen sich im Wesentlichen 2 Grundmechanismen zuordnen, die sich gegenseitig verstärken. Einerseits kommt es zu Störungen der Hämodynamik durch akute Belastung des rechten Herzens und rechtsventrikulärer Dysfunktion bis hin zum kardiogenen Schock. Andererseits führt die Thromboembolie zu einer akut einsetzenden Gasaustauschstörung mit Hypoxämie bis hin zur Beatmungspflichtigkeit.

10.3.1 Rechtsventrikuläre Dysfunktion

- Der Grad der pulmonalvaskulären Obstruktion determiniert das Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion, die den entscheidenden pathophysiologischen Faktor für den klinischen Schweregrad der akuten Lungenembolie und die Prognose darstellt.

Mit zunehmender Obstruktion kommt es einerseits zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks. Darüber hinaus werden vasokonstriktorische Substanzen freigesetzt, die reflektorisch zu einer weiteren pulmonalarteriellen Vasokonstriktion führen. Dies führt in Verbindung mit der Shunt-bedingten Hypoxämie (► Abschn. 10.3.2) zu einer weiteren Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands und hat so erheblichen Anteil an der Entstehung der akuten pulmonalen Druckerhöhung. Folge ist eine rechtsventrikuläre Dysfunktion, die eine sich selbst am-

Abb. 10.1. Pathophysiologie der Dysfunktion des rechten (RV) und des linken Ventrikels (LV) bei akuter rechtsventrikulärer Druckbelastung. EF Ejektionsfraktion, PA Pulmonalarterie



plifizierende Kaskade aus erhöhtem myokardialen O₂-Bedarf, Myokardischämie, Reduktion der linksventrikulären Vorlast und Abfall des HZV bis hin zum kardiogenen Schock auslöst.

Die akute, druckanstiegsbedingte rechtsventrikuläre Dilatation kann auch zu einer deutlichen Beeinflussung des linken Ventrikels mit Veränderung der Druck-Volumen-Kurve führen. Durch die Dilatation des rechten Ventrikels im Perikardsack kann es zu einem Pulsus paradoxus, also zu einem inspiratorischen Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 15 mmHg kommen. Diesem Phänomen liegt eine erhöhte Füllung des rechten Ventrikels während der Inspiration durch den vermehrten venösen Rückstrom zum rechten Herzen zugrunde. Dies bewirkt eine weitere Dilatation des bereits vergrößerten rechten Ventrikels mit Verschiebung des Interventrikularseptums nach links und konsekutiver verminderter Füllung des linken Ventrikels. Durch diese verminderte linksventrikuläre Füllung erklärt sich der inspiratorische Blutdruckabfall. Die Interaktion zwischen linkem und rechtem Ventrikel ist in **Abb. 10.1** schematisch dargestellt.

Eine akute Druckerhöhung im pulmonalarteriellen Kreislauf kann bei nicht präkonditioniertem rechten Ventrikel bis zu einem Mitteldruck von maximal 40 mmHg erfolgen. Weitere Widerstandserhöhungen führen dann nicht zu einer weiteren Druckerhöhung, sondern zum akuten rechtsventrikulären Versagen, das schließlich im kardiogenen Schock endet.

Das akute, dekompensierte Cor pulmonale, die dramatischste Form der akuten Lungenembolie, tritt auf, wenn der pulmonale Embolus groß genug ist, um mehr als 60–65% der pulmonalen Strombahn zu verschließen. Der Schweregrad der Einteilung der Lungenembolie nach dem Ausmaß der pulmonalarteriellen Gefäßbettverlegung ist in **Tab. 10.4** wiedergegeben.

Tab. 10.4. Schweregradeinteilung der Lungenembolie

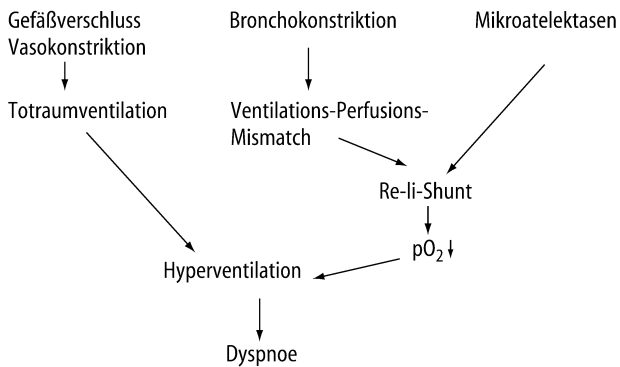
Ausmaß der Lungengefäßbettverlegung [%]	Schweregrad
<25	Geringgradig
25–50	Mittelgradig
50–60	Massiv
>60	Fulminant

10.3.2 Störung des Gasaustauschs

Verschiedene Mechanismen sind für die akut auftretende Gasaustauschstörung bei einer akuten Lungenembolie verantwortlich. Ursächlich für die häufig bestehende Diskrepanz zwischen verlegtem Lungengefäßbett und kardiopulmonalen Veränderungen ist die Freisetzung neurohumoraler Faktoren wie Serotonin und Thromboxan A₂, die eine pulmonale Vasokonstriktion und Bronchospasmen verursachen können.

Darüber hinaus kommt es im Rahmen der Lungenembolie zu einer Abnahme des »Surfactant-Faktors« mit konsekutivem alveolären Kollaps und Ausbildung von Mikroatektasen. Dies führt zu einer Verminderung der Gasaustauschfläche für Sauerstoff und zur Öffnung intrapulmonaler Shunts. Daraus resultiert in Kombination mit Vasokonstriktion und Bronchokonstriktion und der hieraus entstehenden Totraumventilation mit »Perfusions-Ventilations-Mismatch« eine für die Lungenembolie typische Hypoxämie. Zusätzlich kommt es im Rahmen dieser Hypoxämie und der Stimulation pulmonaler Barorezeptoren zur Hyperventilation mit konsekutiver Hypokapnie. Die Pathophysiologie der Gasaustauschstörung ist in **Abb. 10.2** dargestellt.

10.4 · Klinisches Erscheinungsbild



■ **Abb. 10.2.** Pathophysiologie der Gasaustauschstörung bei akuter Lungenembolie. *Re-li-Shunt* Rechts-links-Shunt

■ **Tab. 10.5.** Pathophysiologie der Lungenembolie

Auswirkung	Pathophysiologische Veränderung
Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands	Vaskuläre Obstruktion Neurohumoral vermittelte Vasokonstriktion Hypoxie vermittelte Vasokonstriktion
Verschlechterung des Gasaustauschs	Erhöhte alveoläre Totraumventilation durch vaskuläre Obstruktion Hypoxämie durch alveoläre Hypoventilation Rechts-links-Shunt durch neurohumoral vermittelte Shunt-Eröffnung Diffusionsstörung durch Verminderung der Gasaustauschfläche
Erhöhter Atemwegswiderstand	Neurohumoral vermittelte Bronchokonstriktion
Verminderte Lungendehnbarkeit	Surfactant-Verminderung Interstitielles Ödem

Zusammenfassend führt die Lungenembolie zu den in ■ Tab. 10.5 aufgeführten pathophysiologischen Veränderungen.

10.4 Klinisches Erscheinungsbild

10.4.1 Symptomatik

Die Lungenembolie kann sich primär als akute Notfallsituation mit hämodynamischer Instabilität (kardiogener Schock, systemische Hypotension) und respiratorischer Insuffizienz bis hin zum Kreislaufstillstand (meist bei elektromechanischer Entkopplung) manifestieren. Bei weniger dramatischen Fällen ist die Diagnose einer Lungenembolie häufig schwierig, da klassische Zeichen und Symptome bei der Mehrzahl der Patienten nicht auftreten. Dennoch basiert der Verdacht auf eine Lungenembolie in über 90% der Fälle auf der klinischen Symptomatik. Häufige, jedoch unspezifische Symptome einer Lungenembolie sind:

- plötzlich auftretender pleuritischer Thoraxschmerz,
- Dyspnoe mit plötzlichem Beginn,
- Hämoptysen,
- Synkopen bzw. Präsynkopen,
- hämodynamische Instabilität (Hypotonie, Tachykardie) und
- Tachypnoe.

■ **Tab. 10.6.** Klinische Symptome bei Verdacht auf Lungenembolie. (Nach Stein et al. 1991; Miniati et al. 1999)

Symptome	Lungenembolie [%]	
	Nachgewiesen (n=219)	Ausgeschlossen (n=546)
Dyspnoe	80	59
Pleuraschmerz	52	43
Schmerz (substernal)	12	8
Husten	20	25
Hämoptysen	11	7
Synkope	19	11
Befunde		
Tachypnoe	70	68
Tachykardie über 100/min	26	23
Thrombosezeichen	15	10
Fieber über 38,5°C	7	17
Zyanose	11	9

Weitere wegweisende klinische Zeichen können Husten, assoziierte Beinschwellungen oder Beinschmerzen, Palpitationen und pektanginöse Beschwerden sein. Bei der klinischen Untersuchung lassen sich am häufigsten Tachykardie, Tachypnoe, basale Rasselgeräusche über den Lungen, ein betonter zweiter Herzton, aber auch Fieber nachweisen.

10.4.2 Differenzialdiagnose

Umfangreiche Untersuchungen an Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie zeigten, dass sich die klinischen Symptome nur unwesentlich zwischen Patienten mit schließlich bewiesener oder ausgeschlossener Lungenembolie unterscheiden (■ Tab. 10.6). Da die Krankheitssymptome somit sehr unspezifisch sind, muss bei Verdacht auf Lungenembolie eine Vielzahl anderer Erkrankungen in die Differenzialdiagnose einbezogen werden (► Übersicht 10.1). Gleichzeitig wird daraus deutlich, dass bereits bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Lungenembolie eine initiale klinische Risikostratifizierung erfolgen muss (Torbicki et al. 2008).

Übersicht 10.1. Differenzialdiagnose der Lungenembolie

- Myokardinfarkt
- Pneumonie
- Akute Herzinsuffizienz
- Asthma bronchiale
- Chronisch obstruktive Bronchopneumopathie
- Pneumothorax
- Perikarditis
- Rippenfrakturen
- Lungentumoren
- Muskuloskeletale Schmerzen
- Hyperventilationstetanie

Tab. 10.7. Risikostratifizierung bei Lungenembolie nach der zu erwartenden embolieassoziierten Frühsterblichkeit innerhalb von 30 Tagen. (Nach Torbicki et al. 2008)

Risiko der LE-assoziierten Frühletalität	Risikomarker			Potenzielle therapeutische Konsequenzen
	Klinisch (Schock, Hypotonie)	RV-Dysfunktion	Myokardschaden	
Hoch (>15%)	+	(+) ^a	(+) ^a	Thrombolyse oder Embolektomie
Nicht hoch, intermediär (3–15%)	–	+	–	Stationäre Aufnahme
Niedrig (<1%)	–	–	–	Frühe Entlassung oder ambulante Behandlung

^a bei Schock/Hypotonie ist es nicht erforderlich, für die Klassifikation in die Hochrisikogruppe eine RV-Dysfunktion bzw. Myokardschädigung zu diagnostizieren. RV = rechter Ventrikel

! Cave

Der Myokardinfarkt ist eine der wesentlichen Differenzialdiagnosen der Lungenembolie, da die Symptomkonstellation von akutem Thoraxschmerz, Dyspnoe und hämodynamischer Instabilität auf beide Krankheitsbilder zutreffen kann.

Wenn Patienten mit einer fraglichen Pneumonie, einer Herzinsuffizienz oder einem Myokardinfarkt nicht auf die übliche Therapie ansprechen, sollte immer an eine gleichzeitig bestehende Lungenembolie gedacht werden.

10.4.3 Schweregrad

Besteht der Verdacht auf eine Lungenembolie, so muss eine umgehende klinische Einschätzung des Schweregrades erfolgen, um in jedem Einzelfall ein optimales diagnostisches Vorgehen festzulegen und rasche Therapieentscheidungen fällen zu können. Für die Einschätzung des Schweregrades ist weniger das anatomische Ausmaß einer Embolie, sondern die Einschätzung des akuten Sterblichkeitsrisikos bedeutsam (Torbicki et al. 2008). Dieses kann anhand des Vorhandenseins von 3 Risikomarkern, die neben der hämodynamischen Stabilität auch die Integrität und Funktion des rechten Ventrikels berücksichtigen, abgeschätzt werden, sodass die Patienten unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet werden können (Tab. 10.7). Die Hochrisikogruppe weist ein Sterblichkeitsrisiko von >15% auf, sodass ein umgehendes diagnostisches und therapeutisches Handeln erforderlich ist. Die Nichthochrisikogruppe kann je nach Vorliegen von Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion oder -schädigung weiter unterteilt werden in eine Gruppe mit intermediärem und eine mit niedrigem Risiko.

10.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Lungenembolie erfolgt die diagnostische Abklärung in Abhängigkeit des klinischen Schweregrads. Bei Patienten, die nicht der Hochrisikogruppe zuzuordnen sind (stabile Kreislaufverhältnisse), wird eine Basisdiagnostik, einschließlich Laborparameter (D-Dimere), vorgenommen; das weitere Vorgehen richtet sich nach der klinischen Wahrscheinlichkeit. Bei Patienten der Hochrisikogruppe ist aufgrund der hohen Letalität eine rasche Diagnosesicherung von essenzieller Bedeutung, da die häufig fatalen Konsequenzen nur durch eine

rasche Reperfusion der verlegten Lungenstrombahn abgewendet werden können.

10.5.1 Beurteilung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Obwohl die einzelnen Symptome, Zeichen und diagnostischen Test eine limitierte Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer Lungenembolie aufweisen, können Patienten mit vermuteter Lungenembolie anhand einer kombinierten Beurteilung verschiedener Parameter in Kategorien mit unterschiedlicher Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Lungenembolie untergliedert werden. Dieses Vorgehen bildet die Basis für die aktuellen diagnostischen Algorithmen zur Diagnostik der Lungenembolie. Hierbei wird besonderer Wert auf die Verwendung validierter klinischer Score-Systeme wie dem **Wells-Score** gelegt, der eine standardisierte Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie als niedrig, mittel oder hoch – bzw. als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich – ermöglicht (Tab. 10.8). Die anhand des Wells-Scores ermittelte klinische Wahrscheinlichkeit bildet bei hämodynamisch stabilen Patienten die Grundlage für den Einsatz des D-Dimer-Tests und die Auswahl und Reihenfolge bildgebender

Tab. 10.8. Wells-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Lungenembolie. (Nach Wells et al. 2000)

Variable	Punkte
Klinische Zeichen/Symptome einer tiefen Venenthrombose	3,0
Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als Lungenembolie	3,0
Herzfrequenz >100/min	1,5
Immobilisation (>3 Tage) oder Operation (<4 Wochen)	1,5
Anamnestisch Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose	1,5
Hämoptysen	1,0
Malignom (therapiert innerhalb der letzten 6 Monate oder palliativ)	1,0

Klinische Wahrscheinlichkeit (2 Level): >4 Punkte: Lungenembolie wahrscheinlich; ≤4 Punkte: Lungenembolie unwahrscheinlich.
 Klinische Wahrscheinlichkeit (3 Level): ≥7 Punkte: hoch; 2–6 Punkte: mittel; 0–1 Punkt: niedrig

Verfahren zur definitiven Bestätigung oder zum Ausschluss einer Lungenembolie.

10.5.2 Diagnostische Methoden

Elektrokardiographie

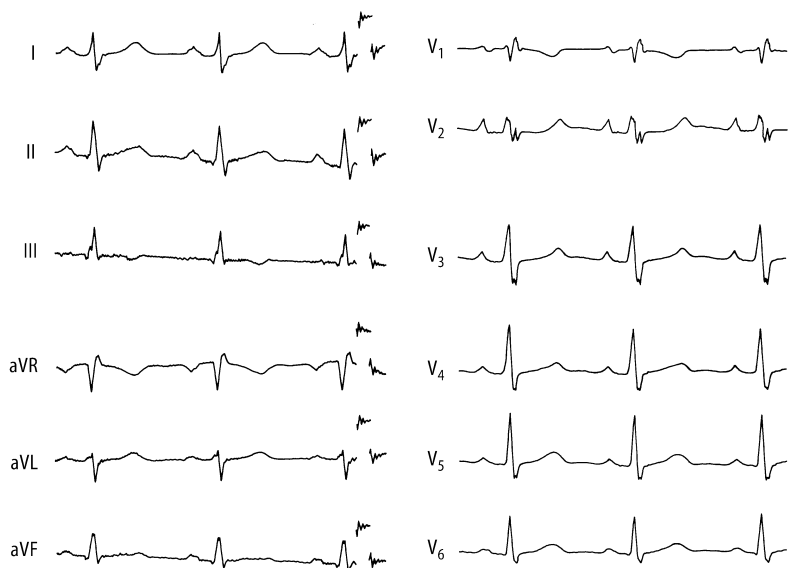
- Bei der Lungenembolie können sich im EKG Zeichen der Rechtsherzbelastung zeigen. Darüber hinaus dient das EKG differenzialdiagnostisch dem Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts.

Mithilfe des EKG kann eine Lungenembolie weder gesichert noch ausgeschlossen werden. Typische EKG-Veränderungen einer Lungenembolie sind durch Dehnung und Druckbelastung des rechten Vorhofs und Ventrikels mit entsprechenden Änderungen der elektrischen Herzachse, der Erregungsausbreitung und -rückbildung sowie dem Vorliegen einer Tachykardie und ggf. Vorhoffrhythmusstörungen bedingt (Daniel et al. 2001). Beim akuten Cor pulmonale finden sich im klassischen Fall eine S-Zacke in Ableitung I und eine Q-Zacke in Ableitung III (S_1/Q_{III} -Typ), ein neu auftretender (in)kompletter Rechtsschenkelblock oder die Zeichen der rechtsventrikulären Ischämie. Zusätzlich weisen Patienten mit ausgedehnten Lungenembolien in der Regel ein P-pulmonale und eine Abweichung der Herzachse nach rechts auf. Intermittierendes Vorhofflimmern oder -flattern kann Folge oder Ursache rezidivierender Lungenembolien sein.

Die EKG-Zeichen einer Lungenembolie sind häufig transient, die klassischen Veränderungen treten in der Regel nur bei massiven oder fulminanten Embolien auf. Das EKG eines Patienten mit akuter Lungenembolie und Verschluss von ca. 50% des Lungengefäßquerschnitts wird in **Abb. 10.3** gezeigt.

Auch wenn die EKG-Veränderungen in der Regel nicht spezifisch sind, weisen lediglich 30% aller Patienten mit gesicherter Lungenembolie ein völlig unauffälliges EKG auf. ► **Übersicht 10.2** fasst die typischen EKG-Veränderungen einer Lungenembolie zusammen, die nach dem MAPPET-Register (Management Strategies and Prognosis in Pulmonary Embolism; Geibel et al. 2005) für die Diagnostik und die Einschätzung des Schweregrades der Lungenembolie hilfreich sein können.

Abb. 10.3. Elektrokardiogramm bei akuter Lungenembolie. Typische S-Zacke in I und Q-Zacke in III (S_1/Q_{III} -Typ), inkompletter Rechtsschenkelblock



Übersicht 10.2. EKG-Veränderungen einer Lungenembolie

- Vorhoffrhythmusstörungen
- Inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock
- S_1/Q_{III} -Typ
- Q in III und aVF, nicht jedoch in II
- S in Ableitung I und aVL $>0,15$ mV
- RS-Übergang linksverschoben
- Periphere Niedervoltage
- Altersabweichender Steiltyp oder Rechtstyp
- T-Negativierung in den Ableitungen III und aVF oder in V_1-V_4

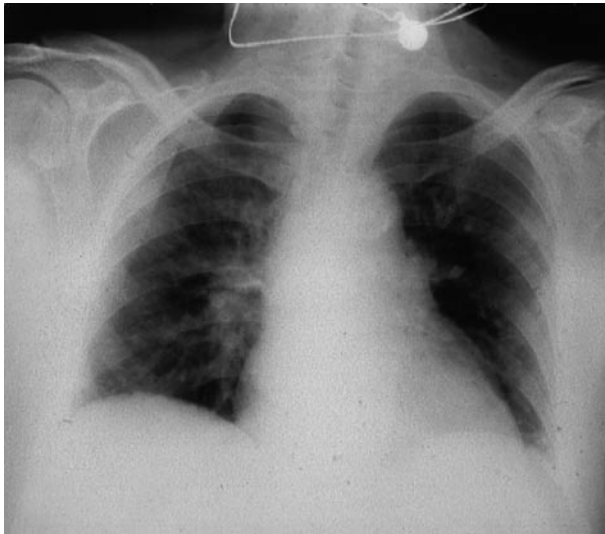
Röntgen des Thorax

Die Thoraxröntgenübersichtsaufnahme ist in der Diagnostik der Lungenembolie meist wenig hilfreich, da die radiologischen Hinweise auf eine Lungenembolie spärlich sind. Überdurchschnittlich häufig finden sich Atelektasen oder Infiltrate, Pleuraergüsse, pleuranahe Verschattungen und Gefäßreflexierungen. Andere Hinweise auf das Vorliegen einer Lungenembolie wie Zwerchfellhochstand, prominente zentrale Pulmonalarterien und Gefäßkalibersprünge finden sich häufig auch bei Patienten, die letztlich keine Lungenembolie aufweisen. Nur bei massiven Lungenembolien ist das typische röntgenologische Zeichen der regionalen Minderperfusion mit Hyperperfusion der nichtbetroffenen Areale (Westermark-Zeichen; **Abb. 10.4**) zu erwarten.

Die Thoraxröntgenaufnahme kann insbesondere bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung anderer Erkrankungen, die Symptome einer Lungenembolie zeigen können, wie des Pneumothorax oder einer ausgedehnten Pneumonie hilfreich sein. Die radiologisch wichtigsten Zeichen einer Lungenembolie im Thoraxröntgenbild sind in **Tab. 10.9** zusammengefasst.

Laborparameter

Laborparameter können zum Ausschluss einer Lungenembolie und zur Einschätzung des Schweregrads einer Lungenembolie bzw. der rechtsventrikulären Kompromittierung hilfreich sein.



■ **Abb. 10.4.** Thoraxübersichtsaufnahme einer Patientin mit massiver linksseitiger Lungenembolie. Typische Gefäßrarefizierung links (Westermark-Zeichen)

■ **Tab. 10.9.** Zeichen der Lungenembolie im Thoraxröntgenbild

Zeichen	Häufigkeit [%]
Atelektase	20
Infiltrate	40–50
Pleuraerguss	30–40
Gefäßrarefizierung	15
Prominente zentrale Pulmonalarterien	25–40
Zwerchfellhochstand	40–60
Rechtsherzvergrößerung	5–10

Einen die Lungenembolie beweisenden klinisch-chemischen Befund gibt es jedoch nicht.

D-Dimere, die als Fibrinolyseprodukte bei endogener Fibrinolyse entstehen und im Blut nachweisbar sind, können mit einer hohen Sensitivität auf frische thrombembolische Ereignisse hinweisen. Sie sind jedoch wenig spezifisch, da erhöhte D-Dimer-Konzentrationen auch bei Patienten, die innerhalb der letzten 7 Tage operiert wurden oder einen Myokardinfarkt, eine Sepsis, ein Malignom, ein Trauma oder andere mit einer systemischen Entzündungsreaktion einhergehende Erkrankungen aufweisen, vorkommen. Eine normale D-Dimer-Konzentration schließt jedoch eine Lungenembolie mit großer, wenn auch nicht absoluter Wahrscheinlichkeit aus. Der negativ-prädiktive Wert zum Ausschluss einer Lungenembolie beträgt bei Verwendung von qualitativen Latex-Tests 92–98% und bei Verwendung quantitativer Tests (ELISA) 99–100% (Stein et al. 2004; van Belle et al. 2006). In den aktuellen diagnostischen Algorithmen für stabile Patienten wird der D-Dimer-Test nicht als eigenständiger Parameter, sondern in Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit angewendet (■ Tab. 10.8). Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit ist die Bestimmung der D-Dimere nicht indiziert, vielmehr sollte direkt ein bildgebendes Verfahren angewendet werden. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit kann eine Lungenembolie bei negativen D-Dimeren weitgehend ausgeschlossen werden.

! Cave

Bei instabilen Patienten dürfen die D-Dimere nicht abgewartet werden.

Kardiale Biomarker wie TnI oder TnT sowie natriuretische Peptide (BNP, NTproBNP) können das Ausmaß der kardialen Beeinträchtigung im Rahmen von fulminanten Lungenembolien anzeigen. Sie zeigen eine gute Korrelation mit der echokardiographisch ermittelten RV-Dysfunktion. Ein negativer TnT-Test und normale BNP- bzw. NTproBNP-Werte können aufgrund ihrer hohen negativ-prädiktiven Werte (>95%) einen ungünstigen Verlauf (schwere Komplikationen oder Tod) in der Akutphase praktisch ausschließen. Jedoch sind die positiv-prädiktiven Werte dieser Biomarker mit 12–44% sehr niedrig, sodass sie zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit Lungenembolie allein nicht ausreichen.

Arterielle Blutgasanalyse

In der arteriellen Blutgasanalyse gilt die Kombination aus Hypoxämie und Hypokapnie als typisch für die akute Lungenembolie. Eine schwere Hypoxämie mit einem pO_2 unter 50 mmHg ist bei fehlenden Vorerkrankungen jedoch nur bei massiven oder fulminanten Lungenembolien zu erwarten. Häufig finden sich vollkommen normale Blutgaswerte. Zudem vermag der Sauerstoffpartialdruck Patienten mit und ohne Lungenembolie nicht sicher zu diskriminieren. So wiesen Patienten mit und ohne Lungenembolie einen durchschnittlichen pO_2 von 70 mmHg bzw. 72 mmHg auf (Stein et al. 1991; Stein u. Henry 1995). Da die Blutgasanalyse somit keinen wesentlichen differenzialdiagnostischen Wert in der diagnostischen Evaluation von Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie besitzt, steht sie im diagnostischen Ablauf im Hintergrund. Zu bedenken ist, dass arterielle Punktionen nur an gut komprimierbaren Stellen (z. B. A. radialis) erfolgen sollten, um eine evtl. notwendige Thrombolysetherapie nicht durch eine unstillbare Blutung zu komplizieren.

Echokardiographie

➤ Die Echokardiographie ist eine schnelle, praktische und relativ sensitive Methode zur Diagnose einer rechtsventrikulären Druckbelastung, die insbesondere im Rahmen der Notfalldiagnostik bei hämodynamisch instabilen Patienten wertvoll ist.

Bei stabilen Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie ist die TTE (transthorakale Echokardiographie) kein Verfahren der ersten Wahl. Jedoch dient sie bei Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie als wertvolle Methode zur prognostischen Evaluation, da schwerwiegende hämodynamische Folgen der Lungenembolie wie akute Rechtsherzbelastung und RV-Dysfunktion, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, detektiert werden können. Umgekehrt lässt sich eine fulminante, hämodynamisch wirksame und somit potenziell lebensbedrohliche Lungenembolie bei einem normalen echokardiographischen Befund praktisch ausschließen. Daher wird die Echokardiographie als primäres diagnostisches Verfahren insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Verdacht auf eine fulminante Lungenembolie eingesetzt, um rasche Therapieentscheidungen treffen zu können (Indikation für eine Lysetherapie oder operative Intervention). Bei Anstieg des systolischen Drucks im kleinen Kreislauf kommt es in der Regel zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, durch die der systolische Druckgradient an der Trikuspidalklappe messbar und somit durch Addition des rechtsatrialen

Drucks der systolische Pulmonalarteriendruck abschätzbar wird. Zusätzlich bietet die TTE die Möglichkeit zum Ausschluss anderer differenzialdiagnostisch wichtiger Erkrankungen, wie des akuten Myokardinfarkts oder eines Perikardergusses. Die echokardiographischen Kriterien für das Vorliegen einer akuten Rechtsherzbelastung oder RV-Dysfunktion infolge einer Lungenembolie sind in ► Übersicht 10.3 genannt.

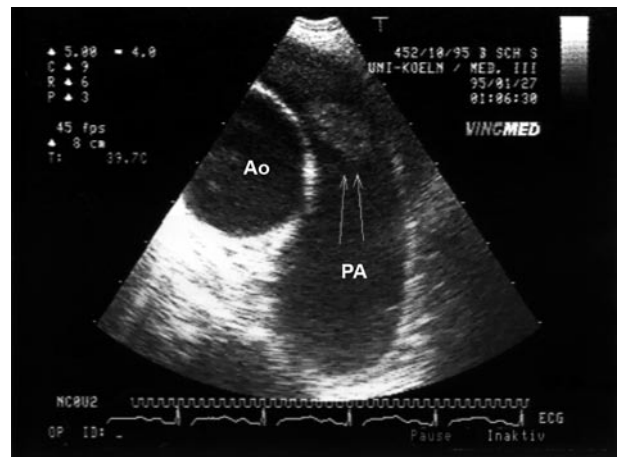
Übersicht 10.3. Echokardiographische Kriterien für das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung und/oder RV-Dysfunktion bei Lungenembolie. (Interdisziplinäre Leitlinie 2005)

- Hypokinesie der freien RV-Wand
- RV-Dilatation (definiert als RVEDD >30 mm in der parasternalen kurzen Achse oder RVEDD/LVEDD >0,9 im apikalen oder subkostalen Vierkammerblick)
- Paradoxe Bewegung des interventrikulären Septums
- Erhöhung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks ($V_{max} \times TK$ -Insuffizienzjet >2,6 m/s)
- Erweiterung der V. cava inferior (als Hinweis auf eine Druckerhöhung im rechten Vorhof und somit auf eine Erhöhung des RVEDP)

Die TEE (transösophageale Echokardiographie) bietet im Vergleich zur transthorakalen Untersuchung eine bessere örtliche Auflösung, insbesondere der zentralen Abschnitte der A. pulmonalis sowie der kardialen Strukturen. Somit können mitunter zentrale pulmonalarterielle Thrombemboli oder auch intrakardiale Thromben als echoreiche Strukturen im echoarmen Gefäßlumen dargestellt werden. Jedoch ist die TEE ein seminvasives Verfahren, das von nichtsedierten Patienten mit erheblicher Dyspnoe meist schlecht toleriert wird und daher als Routinemaßnahme nicht zu empfehlen ist. Es kann aber z. B. bei intubierten und beatmeten Patienten zur Diagnosestellung und zur Risikostratifikation sehr wertvoll sein, zumal wichtige Differenzialdiagnosen, einschließlich der akuten Aortendissektion, mit hoher Sicherheit nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden können. Es können jedoch nur die zentralen Abschnitte eingesehen werden. Periphere Embolien lassen sich nicht nachweisen, selbst wenn sie zu einer Verlegung größerer Querschnittsareale führen. Das Beispiel eines zentralen Embolus in der A. pulmonalis ist ■ Abb. 10.5 zu entnehmen.

Perfusions-Ventilations-Szintigraphie

Die Perfusions-Szintigraphie ist eine häufig eingesetzte Methode zur nichtinvasiven Diagnostik der Lungenembolie. Hierbei werden i.v. ^{99m}Tc -markierte Mikrosphären mit einem Durchmesser von 20–50 µm injiziert, mit deren Hilfe sich die Lungenperfusion durch eine γ -Kamera darstellen lässt. Üblicherweise werden 6 Registrierungen vorgenommen (von anterior, posterior, von beiden lateralen Seiten sowie schräg anterior und schräg posterior). Bei Vorliegen einer Lungenembolie zeigt sich typischerweise ein segmentförmiger Ausfall der Lungenperfusion, der anatomisch dem Versorgungsgebiet einer Lungenarterie oder Arteriole entspricht. Perfusionsdefekte mit einer minimalen Größe von 2 mm können durch diese Methode erfasst werden. Der szintigraphische Befund einer normalen Lungenperfusion schließt eine Lungenembolie mit großer Sicherheit aus.



■ **Abb. 10.5.** Transösophageale Echokardiographie mit Darstellung des Pulmonalishauptstamms (PA). Deutlich sichtbare echoreiche Thrombusstruktur in der A. pulmonalis vor Aufzweigung in deren rechten und linken Hauptast. Ao Aorta ascendens

Zeigt sich ein Perfusionsdefizit, so ist eine Lungenembolie keineswegs bewiesen. Verschiedene Faktoren können Ursache eines pathologischen Perfusions-Szintigramms ohne Lungenembolie sein. Hierzu gehören v. a. Erkrankungen, bei denen es zu einer Minderventilation einzelner Lungenareale kommt (z. B. Atelektasen, Emphysem, Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Bronchopneumopathie). Durch die regionale, hypoxämiebedingte Vasokonstriktion (Von-Euler-Liljestrand-Mechanismus) wird in den minderventilierten Arealen auch die Perfusion gedrosselt; dies kann szintigraphisch als Perfusionsausfall imponieren (verminderte Perfusion und Ventilation: »Match-Befund«).

Daher ist bei einem pathologischen Perfusions-Szintigramm immer auch eine Ventilations-Szintigraphie indiziert, um Ventilationsstörungen erkennen zu können. Isolierte Perfusionsstörungen bei normaler Ventilation (»Mismatch-Befund«) weisen auf eine Lungenembolie hin. Demgegenüber sind kombinierte Ventilations- und Perfusionsdefizite diagnostisch nicht wegweisend und machen eine weitere Abklärung mit einem zweiten bildgebenden Verfahren notwendig.

Die diagnostische Wertigkeit der Lungenszintigraphie in Abhängigkeit von der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie wurde in der PIOPEd-Studie (PIOPEd Investigators 1990) und in prospektiven Managementstudien (Perrier et al. 1999) systematisch untersucht. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer angiographisch nachgewiesenen Lungenembolie in Abhängigkeit von der klinischen und der szintigraphischen Wahrscheinlichkeit zeigt ■ Tab. 10.10. Aus diesen Studien kann gefolgert werden, dass eine weitere Diagnostik bei Patienten mit klinisch hochwahrscheinlichem Vorliegen und hochwahrscheinlichem Szintigramm nicht notwendig ist, da eine Lungenembolie in diesem Fall mit 96%iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich vorliegt.

Ebenso ist eine weitere Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer Lungenembolie nicht sinnvoll, wenn die klinische Wahrscheinlichkeit unter 20% liegt und die Szintigraphie einen Normalbefund aufweist. Die Wahrscheinlichkeit, dass dennoch eine Lungenembolie vorliegt, beträgt lediglich 2%. Jedoch weisen weniger als die Hälfte aller untersuchten Patienten derartig konkorde Befunde auf. Dementsprechend wird die Szintigraphie in

■ **Tab. 10.10.** Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie in Abhängigkeit von klinischer und szintigraphischer Wahrscheinlichkeit. (Nach PIOPED-Investigators 1990)

Szintigraphische Wahrscheinlichkeit	Klinische Wahrscheinlichkeit [%]			
	80–100	20–79	0–19	Alle
Hoch	96	88	56	97
Mittel	66	28	16	30
Niedrig	40	16	4	14
Nahezu normal/normal	0	6	2	4
Gesamt	68	30	9	28

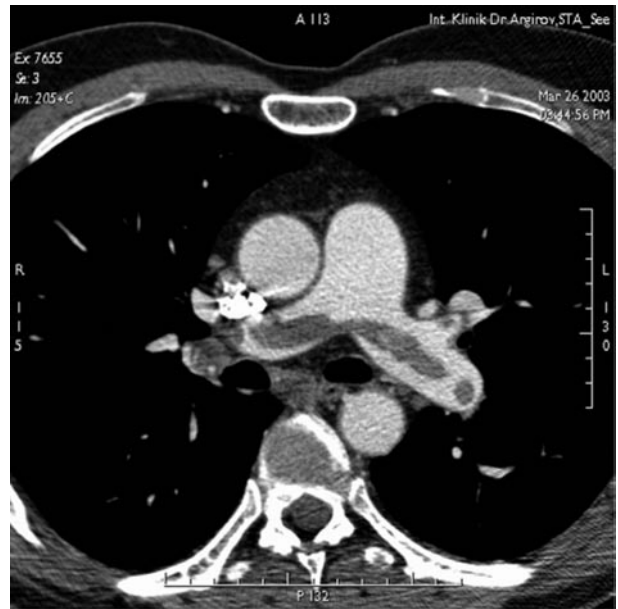
der Lungenemboliediagnostik von den Fachgesellschaften nur im Rahmen von diagnostischen Algorithmen empfohlen, die neben dem szintigraphischen Befund auch die klinische Wahrscheinlichkeit und den D-Dimer-Test berücksichtigen.

Computertomographie

Die Computertomographie mit Kontrastmittel ist eine Methode, mit der Thromboembolien sowohl in den zentralen als auch den peripheren Abschnitten der Pulmonalarterien bis in die Subsegmentebene als Kontrastmittelaussparungen gut nachweisbar sind. Die CT hat die Perfusionsszintigraphie inzwischen in vielen Institutionen als primäre diagnostische Methode abgelöst. Sie weist die höchste Sensitivität (83%) und Spezifität (96%) bei Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie auf (Stein et al. 2006). Neben der diagnostischen Genauigkeit bietet die CT die Vorteile, dass in komplexen Fällen die proximalen Beinvenen direkt dargestellt werden können, dass durch Beurteilung der Dimensionen des rechten Herzens eine Risikostratifizierung erfolgen kann und dass alternative Ursachen einer Dyspnoesyndromatik diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden können. In einer Studie von Perrier et al. (1999) konnte gezeigt werden, dass der Ausschluss einer Lungenembolie und damit die Entscheidung gegen eine Antikoagulation mithilfe des Multidetektor-CT in Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit und dem D-Dimer-Test ohne weitere bildgebende Verfahren eine Rezidivrate (die als Surrogatparameter für falsch-negative Befunde akzeptiert wird) von lediglich 1,5% innerhalb von 3 Monaten zur Folge gehabt hätte. Somit entspricht die Sensitivität derjenigen der Pulmonalisangiographie. Beispielhaft ist ein Spiral-CT mit ausgedehnten Thromben im rechten und linken Pulmonalis-hauptstamm in ■ Abb. 10.6 dargestellt.

Magnetresonanztomographie

In mehreren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die MRT in Verbindung mit dem Kontrastmittel Gadolinium als weiteres Schichtbildverfahren in der Lage ist, Lungenembolien mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen. Jedoch existieren bisher nur wenige Studien zur diagnostischen Wertigkeit der MRT bei Lungenembolie. Die Sensitivität liegt bei 77–87%, die Spezifität bei 95–98% (Meaney et al. 1997; Oudkerk et al. 2002). Aufgrund der begrenzten Datenlage ist die MRT bisher keine etablierte Methode in der Diagnostik der Lungenembolie. Nachteil der Untersuchungstechnik ist, dass hämodynamisch instabile Patienten in der Regel nicht untersucht werden können, da in der engen MRT-Röhre der Zugang für notfallmäßige Akutmaßnahmen nur unzureichend möglich ist. Auch beatmete Patienten können zurzeit noch nicht untersucht werden.



■ **Abb. 10.6.** Spiral-CT mit ausgedehnten Thromben im rechten und im linken Pulmonalis-hauptstamm

Pulmonalisangiographie

➤ Die Pulmonalisangiographie war lange Zeit der Goldstandard in der Diagnostik der Lungenembolie und wurde mittlerweile weitgehend durch andere bildgebende Verfahren wie die CT ersetzt.

Als gesichert wird eine Lungenembolie dann angesehen, wenn ein intraluminaler Füllungsdefekt in mindestens 2 Ebenen nachweisbar ist oder wenn ein abrupter Verschluss eines Gefäßes mit einem mehr als 2,5 mm messenden Durchmesser sichtbar wird. Die Pulmonalisangiographie in Standardtechnik kann Embolien bis zu einer Größe von 1–2 mm nachweisen. Indirekte Zeichen sind darüber hinaus eine verminderte Perfusion durch plötzlichen Verschluss eines Gefäßes. Die Angiographie ist in der Regel mit einer Druckmessung verbunden, die eine Aussage über die hämodynamische Situation des Patienten erlaubt.

Die Pulmonalisangiographie hat ihre Bedeutung heutzutage weitgehend verloren und ist nur noch bei Patienten mit unklaren oder diskrepanten Befunden indiziert. Jedoch bleibt sie eine wertvolle Methode, wenn gefäßrekanalisierende Maßnahmen erwogen werden und zur Planung der pulmonalen Thrombendarteriektomie bei Patienten mit CTEPH. Eine Pulmonalisangiographie in DSA-Technik mit kompletter Verlegung der rechten A. pulmonalis ist in ■ Abb. 10.7 gezeigt.

Pulmonalisdrukmessung

Bei hämodynamisch instabilen Patienten auf der Intensivstation vermag die Pulmonalisdrukmessung im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Bestimmung von kapillärem Verschlussdruck, Pulmonaldruck und HZV wichtige differenzialdiagnostische Hinweise zu liefern. Das Ausmaß einer pulmonalen Hypertonie kann hierdurch verifiziert und im Zusammenhang mit dem HZV der hämodynamische Schweregrad abgeschätzt werden. Die Messung der pulmonalkapillären Verschlussdrücke erlaubt es, sekundäre Formen einer PH im Rahmen einer Links-



■ **Abb. 10.7.** Pulmonalisangiographie in DSA-Technik. Nachweis einer kompletten Verlegung der rechten A. pulmonalis mit Abbruch des Gefäßes und fehlender Perfusion der gesamten rechten Lunge

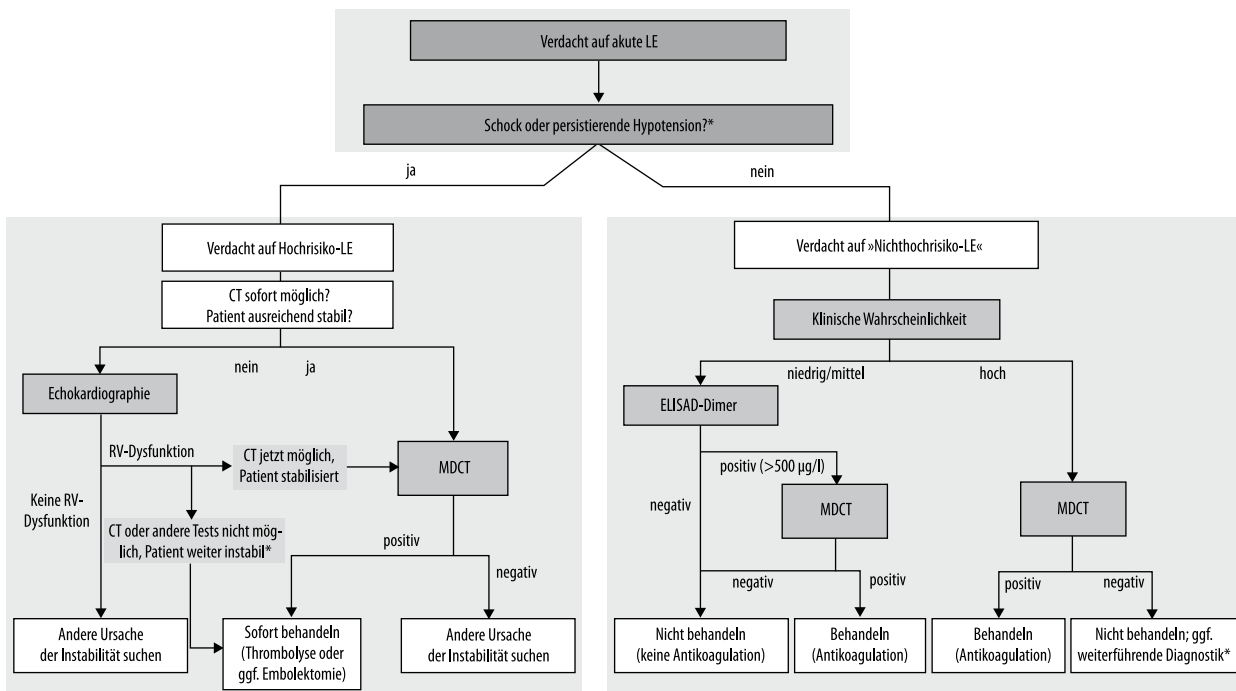
10.5.3 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Lungenembolie

Bei bestimmten klinischen und anamnestischen Befunden muss der Verdacht auf eine Lungenembolie erhoben werden. Die Auflistung der verschiedenen diagnostischen Verfahren zeigt, dass ein großes Arsenal unterschiedlich sensitiver und spezifischer diagnostischer Methoden zur Verfügung steht. EKG (S_1Q_{III} -Typ: McGinn-White-Syndrom, $S_1S_{II}S_{III}$ -Typ, Rechtsschenkelblock) und Echokardiographie (Rechtsherzdilatation, rechtsventrikuläre Dysfunktion, Trikuspidalinsuffizienz, erhöhter pulmonalarterieller Druck) können im Rahmen der Notfalldiagnostik wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer Lungenembolie liefern. Jedoch schließen negative Befunde eine Lungenembolie keineswegs aus. Der diagnostische Ablauf wird sich im Wesentlichen am Schweregrad der Lungenembolie orientieren (risikoadaptiertes Management). Entscheidend ist die hämodynamische Stabilität bzw. Instabilität des Patienten und die Klassifikation in Hochrisiko-LE oder Nichthochrisiko-LE (■ Abb. 10.8). Je instabiler und dramatischer die klinische Situation ist, umso eher werden die nichtinvasiven Untersuchungsmethoden zugunsten einer definitiven diagnostischen Methodik zurücktreten.

herzinsuffizienz abzugrenzen. Pulmonalarterielle Mitteldrücke unter 20 mmHg machen eine signifikante Verlegung der pulmonalen Strombahn unwahrscheinlich. Druckwerte zwischen 30 und 40 mmHg weisen – wenn sie akut auftreten – auf ein akutes Cor pulmonale hin. Druckwerte über 40 mmHg sind in der Regel nur bei vorbestehenden kardialen oder pulmonalen Erkrankungen und bei chronisch rezidivierenden Lungenembolien nachweisbar. Typischerweise findet sich ein Drucksprung zwischen pulmonalkapillärem Verschlussdruck und diastolischem Druck in der A. pulmonalis.

Vermutete Hochrisiko-LE (hämodynamisch instabiler Patient)

Bei **hämodynamisch instabilen Patienten** (kardiogener Schock, persistierende Hypotonie), die bereits innerhalb der ersten 1–2 h eine hohe Krankenhausletalitätsrate von bis zu 65% aufweisen (Kasper et al. 1997; Stein u. Henry 1995) und bei **massiver Lungenembolie** einer sofortigen Therapie (Thrombolyse, Embolektomie) bedürfen, kann das Ergebnis des D-Dimer-Tests nicht abgewartet werden. Hier ist die CT oder in vielen Fällen die TTE



■ **Abb. 10.8.** Initiale klinische Risikostratifizierung bei Verdacht auf Lungenembolie (LE) und diagnostische Algorithmen für hämodynamisch instabile Patienten mit vermuteter Hochrisiko-LE vs. hämodynamisch

stabile Patienten mit vermuteter Nichthochrisiko-LE. (Mod. nach Torbicki et al. 2008)

(bei beatmeten Patienten TEE) die entscheidende diagnostische Maßnahme (■ Abb. 10.8). Bei einer fulminanten Lungenembolie zeigen sich echokardiographisch vergrößerte rechte Herzhöhlen mit Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion, ferner können Thromben in den proximalen Abschnitten der Pulmonalarterie oder den rechten Herzhöhlen zur Darstellung kommen. Darüber hinaus können echokardiographisch auch wichtige Differenzialdiagnosen der hämodynamischen Instabilität (linksventrikuläres Pumpversagen, Aortendissektion, Perikardtamponade, Klappenvitien) ausgeschlossen werden. Zeigt sich echokardiographisch eine akute rechtsventrikuläre Dysfunktion mit drohendem Rechtsherzversagen, müssen umgehend gefäßrekanalisierende Maßnahmen (Thrombolyse, interventionelle Therapie, Notfalllebolektomie; Kasper et al. 1997) eingeleitet werden.

Lässt sich der Patient durch supportive Therapiemaßnahmen stabilisieren, sollte jedoch vor Einleitung einer Therapie eine definitive Diagnosestellung (meist per Angio-CT) erfolgen.

Vermutete Nichthochrisiko-LE (hämodynamisch stabiler Patient)

Bei Patienten mit stabilen Kreislaufverhältnissen richtet sich das Vorgehen nach der klinischen Wahrscheinlichkeit, die anhand des Wells-Scores (2 oder 3 Level) abgeschätzt werden kann (■ Tab. 10.8; Wells et al. 2000).

Ist der ermittelte Wells-Score bei Verwendung der 2-Level-Methode >4 , so ist bei dann hochgradigem Verdacht auf eine Lungenembolie ohne weitere Diagnostik eine CT der Lunge (Goldstandard) indiziert, mit der pulmonale Embolien als Kontrastmittelaussparungen bis in den Subsegmentbereich direkt abgebildet werden. Ist der Wells-Score ≤ 4 , sollten die D-Dimere bestimmt werden (■ Abb. 10.8). Sind diese nicht erhöht, ist eine Lungenembolie mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen: Der negativ-prädiktive Wert zum Ausschluss einer Lungenembolie beträgt bei Verwendung zuverlässiger Tests (ELISA) 99–100% (Stein et al. 2004; van Belle et al. 2006). Sind die D-Dimere erhöht, wird der Patient einer CT zugeführt, in der die Lungenembolie entweder bestätigt oder ausgeschlossen wird. Die diagnostische Zuverlässigkeit der CT in Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit (Wells-Score; ■ Tab. 10.8) und der D-Dimer-Bestimmung wurde in einer großen, prospektiven Studien nachgewiesen (van Belle et al. 2006; Evidenzgrad II). Ist die Diagnose Lungenembolie gestellt, ist es wichtig, die zugrunde liegende Ursache (tiefe Venenthrombose, rechtsventrikulärer Thrombus, Thrombophilie, ggf. Tumorsuche) zu identifizieren. Darüber hinaus muss an mögliche Folgen wie die Entwicklung einer CTEPH gedacht werden, die mit einer schlechten Prognose behaftet ist und eine entsprechende Therapie erfordert (Pengo et al. 2004; Rosenkranz 2007). Diesbezüglich wird ein echokardiographisches Screening nach ca. 6 Wochen empfohlen.

Weiterführende Risikostratifizierung

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit vermuteter Nichthochrisiko-LE empfiehlt die aktuelle Leitlinie der ESC in Abhängigkeit von Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion und Myokardschädigung eine weiterführende Risikostratifizierung in Patienten mit niedrigem bzw. mittlerem Risiko (Evidenzgrad IIa/B; ■ Tab. 10.7). Patienten mit niedrigem Risiko weisen ein Sterblichkeitsrisiko $<1\%$ auf, während die Letalität bei Patienten mit mittlerem Risiko 3–15% beträgt. Ist das kardiale Troponin auf Werte $>0,1$ ng/l erhöht und das echokardiographisch ermittelte RV/LV-Verhältnis gleichzeitig auf $>0,9$ vergrößert, so beträgt die

30-Tages-Letalität bis zu 38% (Scridon et al. 2005). Dementsprechend kann die Berücksichtigung der rechtsventrikulären Funktion und Integrität bei hämodynamisch stabilen Patienten zu einer Optimierung des therapeutischen Vorgehens beitragen.

10.6 Therapie

10.6.1 Therapieprinzipien

Die therapeutischen Maßnahmen müssen sich wie die Diagnostik an der Schwere der Erkrankung orientieren und werden in allgemeine und spezifische Maßnahmen unterteilt.

Allgemeine Therapiemaßnahmen

- Allgemeine Therapiemaßnahmen bei schwerer Lungenembolie beinhalten die Analgesie, die Zufuhr von Sauerstoff und eine schnellstmögliche Einweisung bzw. Verlegung auf eine Intensivstation.

Zeitweilig muss eine künstliche Ventilation schwer hypoxischer Patienten initiiert werden. Ist eine kreislaufunterstützende Katecholamintherapie bei Rechtsherzversagen mit kardiogenem Schock notwendig, sollte vorzugsweise Dobutamin eingesetzt werden, da Dopamin und andere β -Sympathomimetika den Druck im Lungenkreislauf weiter erhöhen können.

! Cave

Eine Volumengabe sollte nur sehr vorsichtig erfolgen, da aufgrund der Verschiebung des Interventrikularseptums und Kompression des linken Ventrikels eine Volumenbelastung des rechten Herzens zu einer zusätzlichen Verminderung des linksventrikulären Schlagvolumens führen kann.

Bei Patienten mit offenem Foramen ovale und PH vermag die Inhalation von NO oder Iloprost in Einzelfällen die Oxygenierung durch Verminderung des Rechts-links-Shunts zu verbessern.

Spezifische Therapiemaßnahmen

Die spezifischen therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie lassen sich in prophylaktische und definitive Therapieformen unterteilen.

Prophylaxe. Die prophylaktische Therapie basiert auf dem Konzept, dass das intrinsische fibrinolytische System des Körpers das thrombembolische Material auflösen wird. Eine derartige Auflösung erfordert in der Regel einen Zeitraum von 7–10 Tagen. Die prophylaktische Therapie zielt daher auf die Prävention zusätzlicher thrombembolischer Episoden, um dem körpereigenen fibrinolytischen System ausreichend Zeit zu gewähren, den Embolus aufzulösen. Beispiele einer derartigen prophylaktischen Therapie sind Antikoagulation mit Heparin, NMH und oralen Antikoagulanzen sowie die Ligatur der V. cava inferior bzw. das Platzieren eines V.-cava-Schirms.

Definitive Therapie. Die definitive Therapie hat zum Ziel, die Auswirkung einer Thromboembolie auf das pulmonalvaskuläre Gefäßbett zu beseitigen oder zu verbessern. Beispiele einer derartigen definitiven Therapie sind die Thrombolyse sowie die Pulmonalithrombemboliekтомie oder katheterinterventionelle Verfahren zur Thrombusentfernung.

10.6.2 Therapeutische Strategien in der Akutphase

Hochrisiko-LE. Bei hämodynamisch instabilen Patienten muss neben allgemeinen kreislaufunterstützenden Maßnahmen und der Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) bereits bei klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie die Indikation zur Thrombolyse geprüft werden (Evidenzgrad I/A), da nur so eine suffiziente Entlastung des rechten Ventrikels zu erzielen ist. Bei absoluten Kontraindikationen gegen die Lysetherapie oder bei deren Unwirksamkeit können operative (Evidenzgrad I/C) oder interventionelle Rekanalisationsmaßnahmen (Evidenzgrad I/C) angewendet werden.

Nichthochrisiko-LE. Bei Patienten mit stabilen Kreislaufverhältnissen besteht die Akuttherapie in der Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) oder Fondaparinux in gewichtsadaptierter Dosierung (Evidenzgrad I/A). Patienten mit sehr hohem Blutungsrisiko oder schwerer Niereninsuffizienz sollten mit unfraktioniertem Heparin (UFH) behandelt werden. Eine Indikation zur Thrombolyse besteht in der Regel nicht. Die ESC-Leitlinie empfiehlt jedoch eine weitere Differenzierung in Patienten mit mittlerem oder niedrigem Risiko (Torbicki et al. 2008).

Mittleres Risiko. Normotensive Patienten mit Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion oder myokardialen Schädigung können eine Sterblichkeitsrate von 3–15% aufweisen. Solche Patienten müssen stationär behandelt und initial intensiv überwacht werden. Die therapeutischen Konsequenzen im Hinblick auf eine Lyseindikation sind derzeit nicht vollständig geklärt.

Niedriges Risiko. Bei normotensiven Patienten ohne Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion oder myokardialen Schädigung beträgt die Letalitätsrate unter effektiver Antikoagulation <1%, eine Lysetherapie ist nicht indiziert. Vielmehr werden diese Patienten mit niedermolekularem Heparin (NMH) und überlappend mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Ausgewählte Patienten können frühzeitig entlassen oder sogar ambulant behandelt werden.

10.6.3 Antikoagulation

Heparintherapie (Evidenzgrad B)

Unfraktioniertes Heparin

➤ Gemäß internationaler Leitlinien sollte bereits der Verdacht auf das Vorliegen einer Lungenembolie bei Fehlen von Kontraindikationen zur Gabe von UFH führen (Torbicki et al. 2008).

Können die weiteren diagnostischen Untersuchungsmethoden diesen Verdacht nicht bestätigen, so wird die Antikoagulation beendet.

Der Sinn einer frühzeitigen Heparintherapie liegt in der signifikanten Abnahme von Embolierезидивen. Darüber hinaus führt die Antikoagulation zur Verhütung von Appositionsthromben. Die Verbesserung der Prognose von Patienten mit Lungenembolie durch die Gabe von Heparin ist durch viele Studien belegt. Wenn die Thromboembolie diagnostiziert wurde, sollte Heparin für einen Zeitraum von mindestens 4–7 Tagen gegeben werden und überlappend eine Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) eingeleitet werden.

Dosierung. Die Dosierung der Heparintherapie sollte gewichtsadaptiert erfolgen. Nach einem initialen Bolus von 80 IE/kgKG sollten mindestens 18 IE/kgKG/h infundiert werden. Niedrigere Dosierungen führen zu einer höheren Rezidivrate (Raschke et al. 1993). Die Dosierung sollte dann entsprechend der aPTT angepasst werden. Angestrebt wird eine Erhöhung des aPTT-Werts auf mindestens das 2,0- bis 2,5-Fache der Norm. Patienten unter Heparintherapie mit subtherapeutischen PTT-Werten innerhalb der ersten 24 h haben bis zu 15-fach höhere Rezidivraten als Patienten, die adäquat antikoaguliert werden. Andererseits führt eine Verlängerung der PTT auf mehr als das 3-Fache der Norm zu einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko auf das 8-Fache (Hull et al. 1982). Andere Faktoren eines erhöhten Blutungsrisikos sind:

- akute Rechtsherzdekompensation mit Blutdruckwerten <90 mmHg,
- Niereninsuffizienz,
- Leberinsuffizienz und
- maligne Grunderkrankungen.

Zur praktischen Handhabung der Antikoagulation mit Heparin hat sich die gewichtsadaptierte Dosierung nach Raschke et al. (1993; ■ Tab. 10.11) bewährt.

Niedermolekulare Heparine

➤ Niedermolekulare Heparine haben verschiedene pharmakokinetische Vorteile gegenüber UFH. Die Halbwertszeit ist länger, und die dosisbezogene Wirkung ist besser voraussehbar, sodass die Gabe in definierter Dosierung ohne Laborüberwachung erfolgen kann.

Niedermolekulares Heparin hat eine höhere Aktivität, den Gerinnungsfaktor Xa zu hemmen. Grundlage für die Entwicklung war die Überlegung, dass die Faktor-Xa-Hemmung möglicherweise eher als die Thrombininhibition mit der thrombosehemmenden Wirkung des Heparins korreliert. Deshalb wurden NMH mit einem mittleren MG zwischen 2000 und 4000 entwickelt, die kaum Thrombin, aber relativ stark Faktor Xa hemmen.

Die verschiedenen NMH besitzen unterschiedliche Strukturen und sind somit als jeweils eigenständiges Medikament zu betrachten. Vorteilhaft scheint zusätzlich zu sein, dass eine gerin-

■ Tab. 10.11. Gewichtsadaptierte Heparindosierung

Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	Heparindosierung
Initialer Bolus	80 IE/kgKG, anschließend 18 IE/kgKG/h
<35 s (<1,2-Faches der Norm)	80 IE/kgKG Bolus, dann Infusionssteigerung um 4 IE/h
35–45 s (1,2- bis 1,5-Faches der Norm)	40 IE/kgKG Bolus, dann Infusionssteigerung um 2 IE/kgKG/h
46–70 s (1,5- bis 2,3-Faches der Norm)	Keine Änderung
71–90 s (2,3- bis 3-Faches der Norm)	Verminderung der Infusion um 2 IE/kgKG/h
>90 s (>3-Faches der Norm)	Infusionspause 1. Stunde, dann Verminderung der Infusionsrate um 3 IE/kgKG/h

■ **Tab. 10.12.** Niedermolekulare Heparine

Arzneistoff	Handelsname
Enoxaparin	Clexane
Fondaparinux	Arixtra
Dalteparin	Fragmin
Nadroparin	Fraxiparin
Tinzaparin	Innohep
Certoparin	Mono-Embolex

gere Blutungsneigung besteht und die zwar seltene, aber gefährliche Komplikation einer HIT II mit arteriellen und venösen Thrombosen (»White-clot-Syndrom«) unter NMH seltener auftritt.

Studienergebnisse. Es wurden zahlreiche randomisierte Studien durchgeführt, die die subkutane, gewichtsadaptierte Gabe von NMH mit UFH-Gabe bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose bzw. Lungenembolie verglichen haben. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die NMH hinsichtlich der Verhinderung symptomatischer Rezidivthrombosen oder Lungenembolien mindestens ebenso effektiv und sicher sind wie das UFH (Quinlan et al. 2004). Lungenembolierrezidive traten bei 1,4% der Patienten unter NMH gegenüber 1,7% unter UFH auf; die Todesrate betrug 1,4 bzw. 1,2%. Auch hinsichtlich des Auftretens kleinerer Blutungen oder größerer Blutungskomplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ähnliche Effektivität und Sicherheit konnten auch für Fondaparinux gezeigt werden (Buller et al. 2003). Die zurzeit in Deutschland zugelassenen NMH sind in ■ Tab. 10.12 aufgeführt.

Zur Therapie der akuten Lungenembolie sind Fondaparinux und Tinzaparin zugelassen, zur Behandlung der tiefen Venenthrombose mit oder ohne Lungenembolie auch Enoxaparin. Die anderen Substanzen sind lediglich zur Therapie der tiefen Venenthrombose zugelassen.

! Cave

Niedermolekulare Heparine können bei kompensierter Niereninsuffizienz kumulieren.

Bei instabilen Patienten mit fulminanter Lungenembolie sind NMH kontraindiziert. Des Weiteren sollten sie nicht mit Thrombolytika kombiniert werden.

Orale Antikoagulantien (Evidenzgrad B)

Vitamin-K-Antagonisten vom Typ des Phenprocoumon (Marcumar) oder Warfarin (Cumarin) werden für die Langzeittherapie von Patienten mit Thromboembolien eingesetzt.

➤ Nach Beginn der Antikoagulation mit UFH oder NMH und Diagnosesicherung sollte – wenn eine Thrombolyse oder eine chirurgische Therapie nicht infrage kommt – bereits nach 1–2 Tagen mit der Einleitung einer oralen Antikoagulation begonnen werden.

Es wird eine Blutverdünnung entsprechend eines INR-Werts von 2,0–3,0 angestrebt. Eine aggressivere Blutverdünnung ist mit höheren Blutungskomplikationen, nicht jedoch mit höherer Wirksamkeit assoziiert. Ausnahmen hiervon sind möglicherweise Patienten mit Antiphospholipidantikörpersyndrom, die eine noch schärfere Antikoagulation (INR >3,0) benötigen.

Durch Vitamin-K-Antagonisten fallen die Plasmakonzentrationen des Gerinnungsfaktors VII und von Protein C rasch ab, während die anderen Gerinnungsfaktoren erst nach 1–2 Tagen absinken. Die Quick-Wertbestimmung bzw. die Veränderung des INR-Werts ist v. a. vom Faktor VII abhängig, der antithrombotische Effekt jedoch von der Verminderung der Prothrombinkonzentration. Zu diesem Zeitpunkt befindet sich der Patient somit in einer Übergangsphase, während bereits eine Antikoagulation angezeigt wird (INR erhöht). Durch die kombinierte Verminderung des Protein C und noch nicht ausreichende Verminderung von Prothrombin befindet sich der Patient jedoch in einem Zustand erhöhter Gerinnungsneigung. Wegen dieser erhöhten Gerinnungsneigung sollte die Antikoagulation mit Heparin überlappend erfolgen und erst frühestens 2 Tage nach Erreichen des angestrebten INR-Werts abgesetzt werden.

Neue orale Antikoagulantien

Mit dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran und dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban stehen mittlerweile zwei neuartige, orale Antikoagulantien zur Behandlung bzw. Verhinderung thromboembolischer Ereignisse zur Verfügung. Für Dabigatran wurde in der RECOVER-Studie gezeigt, dass es in der Behandlung thromboembolischer Ereignisse bei gutem Sicherheitsprofil genauso effektiv ist wie Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin; Schulman et al. 2009). Gleichsam zeigte sich in den RECORD-Studien, dass Rivaroxaban zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse nach orthopädischen Eingriffen effektiver war als Enoxaparin (Eriksson et al. 2009; Turpie et al. 2009). Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten ist ein Gerinnungsmonitoring bei Dabigatran und Rivaroxaban nicht notwendig.

Dauer der Antikoagulation – Sekundärprophylaxe

In mehreren Studien wurde die Dauer der Antikoagulation nach Lungenembolie untersucht. So fanden Schulman et al. (1995), dass bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit INR-Werten zwischen 2,0 und 2,85 die Patientengruppe, die lediglich 6 Wochen behandelt wurde, ein 2,1-fach höheres Risiko für eine erneute Embolie hatte als Patienten, die über 6 Monate therapiert wurden. Eine 6-monatige Therapie sollte daher als Standard eingehalten werden.

Eine dauerhafte Antikoagulationstherapie sollte dann erwogen werden, wenn Tumorpatienten eine Chemotherapie erhalten, da diese häufig zu einer Hyperkoagulabilität führt. Darüber hinaus besteht eine Indikation zur Dauertherapie bei Rezidivthrombosen oder Thromboembolien sowie bei hereditären Störungen des Gerinnungssystems (Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, AT-Mangel, homozygote Mutation der APC-Resistenz).

In der Einstein-Extension-Studie wurden Patienten, die nach einem thromboembolischen Ereignis im Rahmen der Sekundärprophylaxe bereits 6–12 Monate mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt worden waren, für weitere 6–12 Monate mit dem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban therapiert. Diese zusätzliche Behandlung reduzierte das Auftreten erneuter symptomatischer thromboembolischer Ereignisse von 7,1% in der Placebogruppe auf 1,3% in der Rivaroxabangruppe, die »number needed to treat« (NNT) betrug 15 (Buller et al. 2009). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass im Rahmen der Sekundärprophylaxe eine längerfristige Antikoagulation über 6–12 Monate hinaus effektiv sein könnte und im Einzelfall erwogen werden sollte.

Kontraindikationen gegen eine Heparintherapie

! Cave

Einige absolute Kontraindikationen müssen beachtet werden, hierzu zählen: unkontrollierte Blutungen (insbesondere gastrointestinale), intrakranielle Blutungen und HIT II.

Bei bekannten gastrointestinalen Ulzera ohne Blutung ist das Risiko einer Antikoagulation gegen das Risiko einer Rezidivembolie im individuellen Fall abzuwägen.

Heparininduzierte Thrombozytopenie

! Cave

Die HIT II ist neben der Blutung eine der gefährlichsten Komplikationen einer Heparintherapie.

Bei der HIT II handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Zerstörung von Thrombozyten, die mit einem ausgeprägten Thrombozytenabfall auf häufig bis unter 60.000/μl einhergeht. Die Thrombozytopenie beginnt 5–14 Tage nach Exposition und ist von Dosierung und Art der Applikation unabhängig. Sie tritt bei UFH wie auch bei NMH auf, ist bei letzteren Präparaten jedoch seltener. Die Ursache liegt in einem Verbrauch antikörperaktiver Thrombozyten, wobei das Antigen in Komplexen von Plättchenfaktor IV mit Heparin liegt. Die Labortests auf Heparinantikörper sind spezifisch, aber relativ unsensitiv.

! Cave

In Assoziation mit der Thrombozytopenie kann es zum Auftreten sowohl venöser als auch arterieller Thromben kommen (White-clot-Syndrom), die zu multiplen Ischämien führen. Wird die Erkrankung spät erkannt, so ist die Letalität hoch.

Therapeutisch besteht die wichtigste Maßnahme im Absetzen der Heparintherapie. Alternativ muss dann eine Antikoagulation mit Danaparoid (Orgaran) in einer Dosierung von 2-mal 750 Antifaktor-Xa-Einheiten/Tag gegeben werden. Kreuzreaktionen mit Heparin kommen vor, sind aber selten.

Besser ist die Antikoagulation in diesem Fall mit Hirudin (Refludan), das für diese spezifische Indikation zugelassen ist. Die Dosierung beträgt 0,4 mg/kgKG als Bolus, gefolgt von 0,15 mg/kgKG/h als Dauerinfusion. Die Antikoagulationskontrolle erfolgt wiederum durch die PTT, die auf das 1,5- bis 3-fache der Norm erhöht werden sollte. Wichtig ist eine strikte Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Nachteil der Alternativtherapie ist der sehr hohe Preis.

10.6.4 Thrombolysen

! Cave

Bei der massiven oder fulminanten Lungenembolie ist aufgrund der hohen Letalität die rasche Wiederherstellung des Gefäßstrombettes primäres Ziel, um den belasteten rechten Ventrikel zu entlasten. Ansonsten kann es innerhalb weniger Stunden zum Tod durch ein akutes oder ein subakutes Rechtsherzversagen kommen.

Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine komplette Wiederherstellung der Lungengefäßbahn nicht notwendig, vielmehr ist eine partielle Thrombolysen ausreichend (Evidenzgrad B).

Thrombusauflösung

Die Thrombolysen mit Urokinase, Streptokinase und Alteplase (rekombinanter Plasminogenaktivator) wird seit mehr als 20 Jahren zur Therapie der akuten massiven oder fulminanten Lungenembolie eingesetzt. Mehrere randomisierte Studien konnten zeigen, dass eine thrombolytische Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Heparininfusion günstige Auswirkungen bezüglich der Thrombusauflösung in der Frühphase hat.

Bei der submassiven Lungenembolie wurde in den letzten Jahren nachgewiesen, dass Patienten, die trotz ausgeprägter klinischer Symptomatik stabile Kreislaufverhältnisse aufwiesen, eine raschere Senkung des Drucks in der A. pulmonalis erreichten als solche, die lediglich antikoaguliert wurden. Auch die angiographisch oder szintigraphisch nachgewiesene Gefäßokklusion wurde schneller gebessert.

Einfluss auf die Letalität

Eine Verminderung der Letalität konnte in diesen Kollektiven hingegen nicht gezeigt werden. Metaanalysen zeigten hinsichtlich der Überlebensrate keinen Vorteil der Thrombolysen im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation mit Heparin (Wan et al. 2004). Vielmehr kam es im weiteren Verlauf zu einer zeitabhängigen Angleichung der hämodynamischen Parameter zwischen Thrombolysen- und Antikoagulationsgruppe. Ferner bleibt unklar, ob durch die Thrombolysen die Ausbildung einer CTEPH verhindert werden kann, die sekundär mit einer schlechten Prognose behaftet ist (Rosenkranz 2007).

Verschiedene Autoren konnten jedoch Hinweise dafür finden, dass die Letalität in bestimmten Kollektiven durch die Thrombolysen verbessert wird. So konnten Jerjes-Sanchez et al. (1995) zeigen, dass die Letalitätsrate in der Thrombolysengruppe bei Patienten mit massiver Lungenembolie signifikant geringer war als bei einer alleinigen Antikoagulation. Die Studie musste wegen des ausgeprägten Vorteils zugunsten der Thrombolysen vorzeitig abgebrochen werden. Die Indikation zur thrombolytischen Therapie bei Patienten mit submassiver Lungenembolie, d. h. einer Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion ohne systemische Schocksymptome, wurde bisher nicht in einer randomisierten Studie überprüft. Jedoch fanden Konstantinidis et al. (1997) in einer retrospektiven Analyse, dass die Letalitätsrate bei mit einem Thrombolytikum behandelten Patienten mit 4,7% niedriger war als bei Patienten, die allein mit Heparin antikoaguliert wurden (11,1%). Auch die Rezidivrate war nach Thrombolysen mit 7,7% deutlich geringer als unter alleiniger Heparintherapie (18,7%), während die Inzidenz zerebraler Blutungen leicht erhöht war (1,2 vs. 0,5%).

Aus diesen Daten lässt sich folgern, dass die Thrombolysen angesichts des beträchtlichen Risikos lebensbedrohlicher Blutungen nur für die Behandlung von Hochrisikopatienten mit Lungenembolie infrage kommt. Dazu gehören hämodynamisch instabile Patienten mit fulminanter Lungenembolie sowie ggf. auch Patienten mit RV-Dysfunktion, flottierenden rechtskardialen Thromben oder offenem Foramen ovale. Neben dem therapeutischen Benefit müssen die Kontraindikationen gegen eine Thrombolysen beachtet werden. Diese sind in Tab. 10.13 zusammengefasst.

Risikoabwägung

Hinsichtlich der relativen Kontraindikationen muss in jedem Einzelfall eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung einer Thrombolysen im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation oder

■ **Tab. 10.13.** Kontraindikation gegen eine Thrombolysetherapie

Grad	Kontraindikation
Absolut	Hämorrhagische Diathese Manifeste oder zurückliegende schwere Blutungen Zerebrale Blutungen Intrazerebrale bzw. intraspinale Operation innerhalb der letzten 3–6 Monate Ischämischer Hirninfarkt innerhalb der letzten 3–6 Monate Intrakranielle Neoplasie Hämorrhagische diabetische Retinopathie <10 Tage zurückliegendes schweres Trauma Entbindung oder größere Operationen in den vergangenen Tagen Bakterielle Endokarditis Akute Pankreatitis Nachgewiesenes Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko Schwere Lebererkrankung und Ösophagusvarizen Unkontrollierte arterielle Hypertonie Kurz zurückliegende Punktion eines nichtkomprimierbaren Gefäßes
Relativ	Kleine, frische Traumen wie Biopsien oder intramuskuläre Injektionen Frühere Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko Vorausgegangene Gabe von Antikoagulanzen Schwangerschaft und Stillzeit Lebensalter >70 Jahre Ulcus duodeni oder Ulcus ventriculi in der Anamnese nach Therapie ohne endoskopische Kontrolle

Operation vorgenommen werden. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass Modifikationen der Dosierungen und Anwendungsschemata verschiedener Thrombolytika das Risiko einer intrazerebralen Blutung von etwa 1% nicht wesentlich senken können.

Praktische Durchführung der thrombolytischen Therapie

Zur Therapie der Lungenembolie sind Streptokinase, Urokinase und Alteplase (rt-PA) zugelassen. Zwar fanden sich in verschiedenen Untersuchungen Vorteile für das rascher wirksame rt-PA hinsichtlich einer rascheren Verbesserung der rechtsventrikulären Auswurfraction und der Verminderung des Lungengefäßwiderstands, Unterschiede in der Überlebensrate konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Dosierungsempfehlungen der verschiedenen Thrombolytika sind in ■ Tab. 10.14 zusammengefasst.

! Cave

Während der Urokinase- und rt-PA-Therapie und nach Ende einer Streptokinaseinfusion sollte eine begleitende Antikoagulation mit Heparin durchgeführt werden.

Die Schemata 1, 3 und 5 (■ Tab. 10.14) sind von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration zur Therapie der Lungenembolie zugelassen.

Im Gegensatz zu Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist das therapeutische Zeitfenster für einen effektiven Einsatz der Thrombolyse wesentlich länger. So kann bis zu einer Woche nach dem Auftreten von Symptomen mit einer thrombolytischen Aktivität und somit von einem sinnvollen Einsatz ausgegangen werden. Die regionale Applikation des Thrombolytikums über einen liegenden Katheter in der A. pulmonalis scheint gegenüber der

■ **Tab. 10.14.** Dosierung verschiedener Thrombolytika zur Therapie der fulminanten Lungenembolie

Thrombolytikum	Dosis
1. Streptokinase	Initial 250.000 IE über 30 min i. v., dann 100.000 IE/h über 24 h
2. Streptokinase, Kurzzeitlyse	1,5 Mio. IE i. v. über 30 min
3. Urokinase	4400 IE/kgKG über 10 min i. v., dann 4400 IE/kgKG/h über 24 h
4. Urokinase, Kurzzeitlyse	1,5 Mio. E i. v. über 1 h
5. Alteplase (rt-PA)	100 mg über 2 h

systemischen Gabe, außer in Kombination mit einer Katheterfragmentation (► Abschn. 10.6.5), keinen wesentlichen Vorteil aufzuweisen.

10.6.5 Chirurgische Therapiemaßnahmen

Die pulmonale Embolektomie (Trendelenburg-Operation) wurde bereits vor Jahrzehnten zur Therapie der fulminanten Lungenembolie eingesetzt. Sie hat eine hohe Operationsletalität, die jedoch durch die Einführung der HLM gesenkt werden konnte. Der chirurgische Eingriff bei Patienten mit fulminanter Lungenembolie, die aufgrund ihrer hämodynamischen Auswirkung hohe Dosen von Katecholaminen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks benötigten und bei denen durch ein bildgebendes Verfahren ein oder mehrere Thromben im Pulmonalishauptstamm oder den beiden proximalen Pulmonalarterienästen nachweisbar sind, indiziert. Die Embolektomie sollte insbesondere bei absoluten Kontraindikationen gegen die Thrombolysetherapie, bei erfolgloser Thrombolysetherapie sowie bei großen, flottierenden rechtskardialen Thromben erwogen werden. Die Embolektomie unter Verwendung der HLM ermöglicht es, die Pulmonalarterie während der extrakorporalen Zirkulation in Ruhe von allen erreichbaren Thromben zu befreien. Ein entsprechendes Präparat zeigt ■ Abb. 10.9.

- Bei hämodynamischer Stabilität ist eine chirurgische Thrombektomie nicht indiziert, selbst wenn angiographisch ausgedehnte Embolien nachweisbar sind. Diese Patienten überleben ohne Embolektomie unter einer suffizienten Antikoagulation bzw. Thrombolyse.

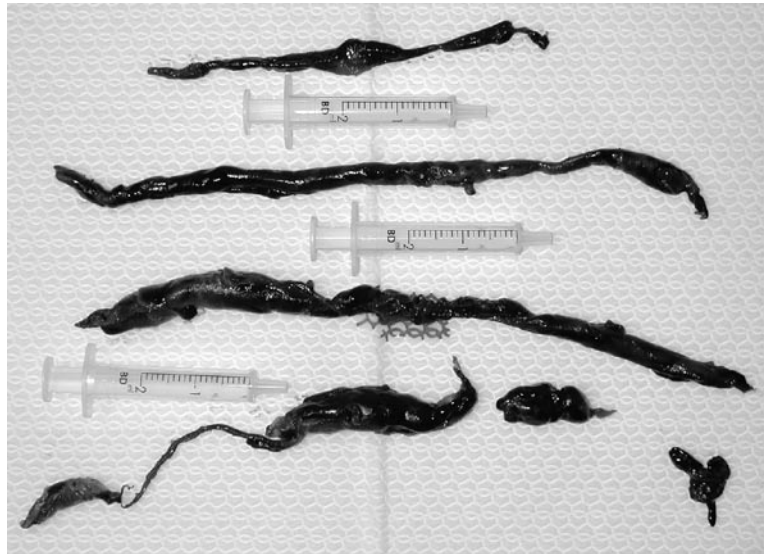
10.6.6 Katheterinterventionelle Therapieverfahren

Eine Reihe perkutaner, katheterinterventioneller Verfahren ist beschrieben worden (Evidenzgrad C). Mithilfe der derzeit verfügbaren Katheter (Greenfield Suction Catheter, Pigtail Rotation Catheter, Amplatz Thrombectomy Device, Angiojet Xpedior etc.) können zentral gelegene Thromben mitunter effektiv entfernt und die Hämodynamik verbessert werden. Der Einsatz solcher Verfahren kann u. U. mit einer lokalen Thrombolysetherapie kombiniert werden.

Vena-cava-inferior-Sperrung

Bei Patienten, die Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation aufweisen, ist in Einzelfällen die chirurgische Sperrung der

■ **Abb. 10.9.** Chirurgisch entfernte Thrombemboli bei fulminanter Lungenembolie. (Bild: Prof. Dr. T. Wahlers, Köln)



V. cava inferior unterhalb der Nierenvenen indiziert. Diese Maßnahme ist hocheffektiv zur Verhinderung weiterer Embolien. Allerdings beträgt das Operationsrisiko 2–5%, bei Patienten mit Herzinsuffizienz sogar über 20%. Dagegen ist die Ligatur beider Femoralvenen, die in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, deutlich risikoärmer. Hierbei kann es jedoch in bis zu 10% aller Fälle zu einem Rezidiv kommen.

Vena-cava-Filter

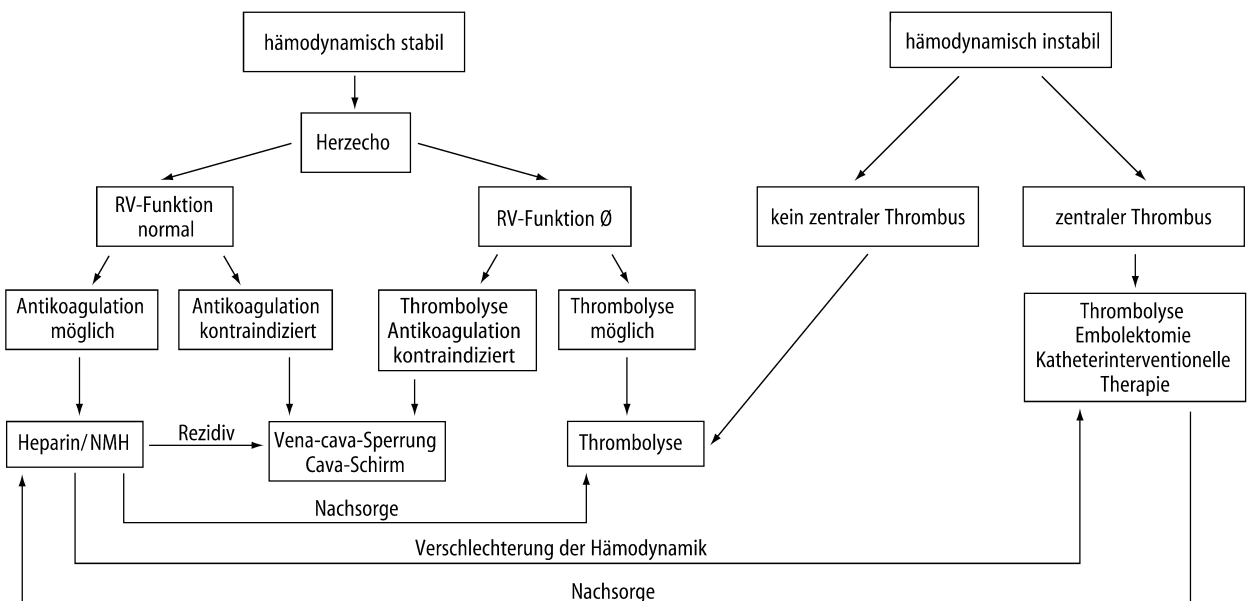
Der Einsatz von V.-cava-Filtern, die perkutan über die V. jugularis in die V. cava inferior eingeführt werden, weist in einem hohen Prozentsatz Komplikationen auf, insbesondere durch Mobilisation und Verschleppung des V.-cava-Schirms. Decousus et al. (1998) untersuchten die Wirksamkeit von V.-cava-Filtern zur Prävention einer Lungenembolie bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose. Der initiale Vorteil bezüglich der Prävention

einer Lungenembolie wurde hierbei durch ein übermäßiges Auftreten rezidivierender tiefer Beinvenenthrombosen aufgewogen.

So ist der Einsatz eines V.-cava-Filters lediglich bei den Patienten indiziert, die eine absolute Kontraindikation gegen eine Antikoagulation aufweisen oder bei denen es unter korrekter und suffizienter Antikoagulation zu einer Rezidivembolie gekommen ist.

10.7 Differenzialtherapie

Das differenzialtherapeutische Vorgehen bei der akuten Lungenembolie ist in ■ **Abb. 10.10** schematisch dargestellt. Wesentlich für die Entscheidungsfindung ist, ob der Patient hämodynamisch stabil oder instabil ist. Bei hämodynamisch instabilen Patienten gelten in Abhängigkeit vom Ausmaß der Instabilität solche Kon-



■ **Abb. 10.10.** Flussdiagramm des therapeutischen Vorgehens bei gesicherter Lungenembolie; NMH niedermolekulare Heparine; RV rechter Ventrikel

traindikationen, die bei elektivem Einsatz streng beachtet werden müssen, nur relativ.

10.8 Lungeninfarkt

Bei mehr als 50% aller Patienten mit akuter Lungenembolie lassen sich radiologisch Zeichen eines Lungeninfarkts, d. h. eine dem verschlossenen Gefäß entsprechende Verschattung nachweisen. Das klassische Zeichen des Lungeninfarkts ist der plötzlich auftretende pleuritische Schmerz mit oder ohne Dyspnoe. Hämoptysen treten jedoch nur selten auf. Pulmonale Blutungen entstehen durch Versorgung des okkludierten Lungengewebes über kollateralisierende Bronchialarterien. Das gleichzeitige Vorliegen einer Linksherzinsuffizienz mit Erhöhung des pulmonalen Drucks fördert das Auftreten von Hämoptysen.

! Cave

Wesentliche Differenzialdiagnose eines Lungeninfarkts ist eine virale oder bakterielle Pneumonie.

Da Lungeninfarkte in der Regel nur bei Patienten mit kleineren Lungenembolien auftreten, bei denen eine Kollateralversorgung des Lungengefäßareals möglich ist, ist der O₂-Partialdruck meist nicht erniedrigt und kann zur Differenzialdiagnose nicht herangezogen werden. Letztlich hilft nur die Beurteilung weiterer Parameter wie Leukozytose, Sputumkultur bzw. das assoziierte Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose weiter.

10.9 Besondere Formen der Lungenembolie

10.9.1 Fettembolien

Fettembolien treten im Zusammenhang mit ausgedehnten Frakturen, v. a. der langen Röhrenknochen auf. Klassischerweise sind sie durch respiratorische Insuffizienz mit Dyspnoe, Verwirrung durch ZNS-Beteiligung und Nachweis von petechialen Blutungen charakterisiert. Ein Teil der Pathophysiologie wird sicher durch die mechanische Obstruktion der Lungenstrombahn verursacht, daneben kommt es jedoch durch Freisetzung von Gerinnungsfaktoren zur Plättchenaggregation, und toxische freie Fettsäuren in der Lunge führen zur Ausbildung von Kapillarlecks bis hin zum ARDS. Durch die ausgedehnte Plättchenaggregation und Sequestration in den Fetttropfchen in der Lunge entwickelt sich häufig eine begleitende Thrombozytopenie. Die Prognose dieser Patienten ist schlecht. Therapeutisch werden neben symptomatischen Maßnahmen eine hochdosierte Gabe von Kortikosteroiden und niedrig dosierte Heparintherapie empfohlen.

10.9.2 Luftembolie

Luftembolien sind in der Regel iatrogen bedingte Komplikationen nach Eingriffen im Hals- und Hirnbereich, Herz-Lungen-Bypass, Komplikation eines Pneumoperitoneums oder Diskonnektion eines zentralen Venenkatheters. Die letale Luftmenge ist von Alter und Vorerkrankungen des Patienten sowie von der Schnelligkeit des Lufteintritts abhängig, beträgt jedoch zwischen 5 und 15 ml/kgKG. Der Tod tritt durch Luftverschluss des rechten Ventrikels und Obstruktion des pulmonalen Gefäßbettes durch sekundäre pulmonale Vasokonstriktion ein.

Klinisch ist die Luftembolie durch das Auftreten von Dyspnoe, Schock und Zyanose charakterisiert. Darüber hinaus ist in der Regel ein lautes systolisch-diastolisches Rauschen und Brummen über dem Herzen auskultierbar. Bei überlebter Luftembolie kann es zur Entwicklung eines ARDS kommen. Ein Patient mit Luftembolie wird durch Drehen auf seine linke Seite in Kopftieflage behandelt, um den Luftembolus vom rechtsventrikulären Ausflusstrakt in den rechtsventrikulären Apex und das rechte Atrium zu leiten. Daneben sollte versucht werden, die Luft soweit wie möglich mithilfe eines Katheters zu aspirieren. Kommt es im Rahmen der Luftembolie zu zentralnervösen Symptomen wie Verwirrung bis hin zu Krampfanfällen und Koma, scheint eine O₂-Überdruckbeatmung in einer Überdruckkammer sinnvoll zu sein.

10.9.3 Fruchtwasserembolie

Die Inzidenz einer Fruchtwasserembolie wird mit 1:8000 bis 1:80.000 Lebendgeburten angegeben. Durch die moderne Geburtshilfe hat sie sich deutlich vermindern lassen.

Prädisponierende Faktoren sind:

- erhöhtes Alter der Schwangeren,
- Pluripara,
- Plazentaseparation,
- intrauteriner Fruchttod,
- sehr lange Wehenperioden und
- Mekoniumkontamination der Amnionflüssigkeit.

Die Amnionflüssigkeit mit ihren Inhaltsstoffen Mekonium, epithelialen Abscheidungen, Muzinen, Lipiden und Pigmenten tritt in die mütterliche Zirkulation über die venösen Sinus auf der uteroplazentaren Seite oder über endozervikale Venen ein.

Die Manifestation einer Fruchtwasserembolie ist durch die zellulären Bestandteile der Amnionflüssigkeit bedingt, da experimentelle Untersuchungen zeigen konnten, dass filtrierte Amnionflüssigkeit kaum eine Reaktion auf das pulmonale Gefäßbett verursacht. Die meisten Patienten entwickeln eine ausgeprägte DIC mit Verbrauchskoagulopathie und deren Folgen. Daneben kommt es zum plötzlichen Auftreten hochgradiger Dyspnoe, Schocksymptomatik, Zyanose und Zeichen des akuten Cor pulmonale oder des Lungenödems. Zusätzlich führen die zentralen Auswirkungen zu Koma, Krämpfen und schließlich zum Herzstillstand. Laborchemisch finden sich in der Regel die Zeichen einer Verbrauchskoagulopathie.

Therapeutisch wird neben allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs und ausreichender Oxygenation die möglichst rasche Hysterektomie durchgeführt, um die Ursache der diffusen intravaskulären Gerinnung zu entfernen. Daneben werden entsprechend des Ausmaßes der Verbrauchskoagulopathie Plasma- und Gerinnungsfaktoren substituiert.

10.10 Prophylaxe der Lungenembolie

- Die perioperative Thrombose- und Thromboembolieprophylaxe hat in den chirurgischen Disziplinen eine besondere Bedeutung, da ein erheblicher Teil der Hospitalletalität und -morbidity nicht durch den operativen Eingriff selbst, sondern durch eine perioperativ auftretende tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie bedingt ist.

Die übliche Prophylaxe besteht heute in der täglich 3-maligen subkutanen Gabe von 5000 IE unfractioniertem Heparin (UFH) oder der täglichen Einmalgabe eines niedermolekularen Heparins (NMH). Viele Studien konnten nachweisen, dass eine derartige Prophylaxe einer Placebothherapie signifikant überlegen ist, wengleich die partielle Thromboplastinzeit hierdurch nicht beeinflusst wird.

Ausnahmen hiervon sind orthopädische Operationen an der unteren Extremität. Hier wird empfohlen, NMH 2-mal täglich zu geben. Alternativ stehen hier neuerdings direkte Faktor Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban zur Verfügung (Eriksson et al. 2009; Turpie et al. 2009).

Cave

Acetylsalicylsäure ist zur perioperativen Thrombose- und Thromboembolieprophylaxe nicht geeignet.

Die prophylaktische Wirkung einer Low-dose-Heparinprophylaxe bei nichtchirurgischen, z. B. bettlägerigen Patienten auf internistischen oder neurologischen Stationen ist weniger gut etabliert. Neben angepassten Kompressionsstrümpfen wird dennoch die 2- bis 3-mal tägliche Gabe von 5000 IE Heparin s.c. oder die einmalige Gabe eines NMH empfohlen. Zu beachten ist, dass niedermolekulare Heparine bei Niereninsuffizienz kumulieren und daher kontraindiziert sind. Die insbesondere im amerikanischen Schrifttum empfohlene intermittierende pneumatische Kompression der Beine hochgefährdeter Patienten (Paraplegie, Hüftgelenkfraktur) ist zwar effektiv, wegen des hohen apparativen Aufwands jedoch in der Regel nur im Einzelfall praktikabel und indiziert.

Literatur

- Beasley R, Raymond N, Hill S et al. (2003) eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 21: 374–376
- Belle A van, Buller HR, Huisman MV et al. for the Christopher Study Investigators (2006) Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 295: 172–179
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H et al. (2003) Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349: 1695–1702
- Buller HR, on behalf on the EINSTEIN Investigators (2009) Once daily oral rivaroxaban versus placebo in the treatment of recurrent symptomatic venous thromboembolism. The Einstein Extension Study (Abstract). American Society of Hematology 2009 Meeting, 8.12.2009, New Orleans, LA
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. (2008) Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 371: 387–394
- Daniel KR, Courtney DM, Kline JA (2001) Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG. *Chest* 120: 474–481
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. (1998) A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 338: 409–415
- Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG et al. (2009) Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 91: 636–644
- Francis CW (2007) Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 356: 1438–1444
- Geibel A, Zehender M, Kasper W et al. (2005) Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 25: 843–848
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353: 1386–1389
- Grady D, Wenger NK, Herrington D et al. (2000) Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 132: 689–696
- Hull R, Hirsh J, Jay R et al. (1982) Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 307:1676–1681
- Interdisziplinäre S2-Leitlinie (2005) Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 34(S66): 15–24
- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Lourdes Garcia M de (1995) Streptokinase and heparin vs. heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 2: 227–229
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. (1997) Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30: 1165–1171
- Kniffin WD, Baron JA, Baret J et al. (1994) The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 154:861–866
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M et al. (1997) Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 96: 882–888
- Lapostolle F, Surget V, Borron SW et al. (2001) Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 345: 779–783
- Meaney JF, Weg JG, Chenevert TL et al. (1997) Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 336: 1422–1427
- Miniate M, Prediletto R, Formichi B et al. (1999) Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 864–871
- Nordstrom M, Lindblad B (1998) Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population – the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 106: 378–384
- Oger E (2000) Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GPTBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83: 657–660
- Oudkerk M, Beek EJ van, Wielopolski P et al. (2002) Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 359: 1643–1647
- Parkin L, Skegg DC, Wilson M et al. (2000) Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 355: 2133–2134
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350: 2257–2264
- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al. (1999) Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 353: 190–195
- PIOPED Investigators (1990) Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 263: 2753–2759
- Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW (2004) Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 140: 175–183
- Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al. (1993) The weight-based heparin dosing nomogram compared with a »standard care« nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 119: 874–881
- Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH (1995) High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85: 1504–1508
- Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP (2002) Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 201–210

- Rosenkranz S (2007) Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 96: 527–541
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288: 321–333
- Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. (1995) A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 332:1661–1665
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al., for the RECOVER Study Group (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous embolism. *N Engl J Med* 361: 2342–2352
- Scridon T, Scridon C, Skali H et al. (2005) Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 96: 303–305
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN et al. (1998) Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158: 585–593
- Stein PD, Henry JW (1995) Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 108: 978–981
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al. (1991) Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 100: 598–603
- Stein PD, Hull RD, Patel KC (2004) D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 140: 589–602
- Stein PD, Beemath A, Olson RE (2005) Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 95: 1525–1526
- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al. PIOPED II Investigators (2006) Multi-detector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 354: 2317–2327
- Tapson VF (2008) Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 358: 1037–1052
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 29: 2276–2315
- Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL et al. (2009) Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial. *Lancet* 373: 1673–1680
- Virchow R (1862) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*, Bd IV: Thrombose und Embolie. G-Hamm-Grotesche Buchhandlung, Berlin, S 219
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW (2004) Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 110: 744–749
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. (2000) Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83: 416–420

Pulmonale Hypertonie

Stephan Rosenkranz

- 11.1 Ätiologische Klassifikation und Definitionen – 309
- 11.2 Normale pulmonale Zirkulation – 310
- 11.3 Pathobiologie der pulmonalen Hypertonie – 312
- 11.4 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) – 313
- 11.5 Pulmonale Hypertonie – Klinisches Erscheinungsbild – 317
- 11.6 Diagnostisches Vorgehen bei pulmonaler Hypertonie – 318
- 11.7 Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie – 322
- 11.8 Andere Formen der pulmonalen Hypertonie – 326
- 11.9 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) – 331
- Literatur – 332



Die pulmonale Hypertonie ist durch hämodynamische Veränderungen (Druck- bzw. Widerstandserhöhung) in der pulmonalen Strombahn gekennzeichnet, welche durch verschiedene Auslöser bedingt sein können. Folge ist eine erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast und somit eine chronische Belastung des rechten Herzens. Im Gegensatz zum systemischen Kreislauf besitzt die *pulmonale Zirkulation* als so genanntes Niederdrucksystem aufgrund ihrer hohen Kapazität und großen Dehnbarkeit sowie des geringen Anteils an glatter Muskulatur in kleinen Arterien und Arteriolen primär *keine hypertensive Prädisposition*. Verringert sich jedoch der Gefäßquerschnitt durch Destruktion, Obliteration oder okklusive Läsionen in den Widerstandsgefäßen, so kommt es zu einem Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstands und des pulmonal arteriellen Drucks. Klinische Manifestationen, natürlicher Verlauf und Reversibilität der pulmonalen Hypertonie hängen maßgeblich von der Art der pulmonalen Läsion und der Ätiologie und Schwere der hämodynamischen Veränderungen ab.

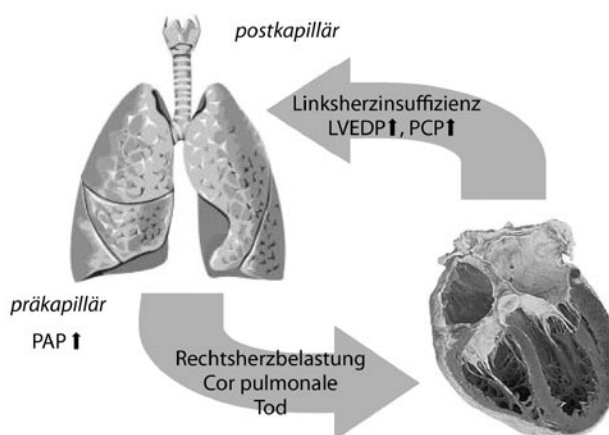
11.1 Ätiologische Klassifikation und Definitionen

Der Begriff der pulmonalen Hypertonie umfasst insgesamt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die als Gemeinsamkeit eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks aufweisen. Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) muss von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie abgegrenzt werden, die als Folge chronischer Linksherz- oder Lungenerkrankungen, thromboembolisch bedingter Obstruktionen der Lungenstrombahn oder anderer Ursachen auftreten können (Simonneau et al. 2009; ■ Tab. 11.1). Die korrekte ätiologische Zuordnung ist wichtig, da sich das therapeutische Vorgehen bei den einzelnen Formen der pulmonalen Hypertonie unterscheidet.

Die *pulmonale Hypertonie (PH)* ist definiert als Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonal arteriellen Mitteldrucks auf ≥ 25 mmHg in Ruhe (■ Tab. 11.2), bei gleichzeitigem Vorliegen eines normalen oder erniedrigten Herzzeitvolumens (Simonneau et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b).

Bei der *pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)* ist der pulmonal arterielle Mitteldrucks auf ≥ 25 mmHg erhöht, der pulmonal kapilläre Druck ist dabei normal (≤ 15 mmHg). Diese *präkapilläre* pulmonale Hypertonie liegt jedoch auch bei anderen Formen des Lungenhochdrucks wie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen (Gruppe 3 der Dana-Point-Klassifikation) oder der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4) vor (Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b; ■ Tab. 11.2, ■ Abb. 11.1).

Eine *pulmonal venöse Hypertonie* ist meist Folge von Linksherzerkrankungen (systolische oder diastolische Herzinsuffizienz, Klappenvitien), in seltenen Fällen kann sie auch im Verlauf anderer Erkrankungen wie einer fibrosierenden Mediastinitis auftreten. Der pulmonal arterielle Mitteldruck ist ebenfalls auf ≥ 25 mmHg erhöht, jedoch ist diese Druckerhöhung primär durch eine pulmonal venöse Stauung bei erhöhtem linksventrikulärem Füllungsdruck bedingt. Der invasiv gemessene pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP; der dem linksatrialen Druck [LAP] und dem linksventrikulären enddiastolischen



■ **Abb. 11.1.** Pathogenese der pulmonalen Hypertonie. LVEDP (\gg left ventricular end-diastolic pressure), PAP pulmonal arterieller Druck, PCP pulmonal kapillärer Druck

Tab. 11.1. Aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008; nach Simonneau et al. 2009)

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathisch (IPAH)
1.2 Hereditär (HPAH) – BMPR2, ALK1, Endoglin
1.3 Medikamenten-/Drogen-assoziiert (Appetitzügler /andere)
1.4 Assoziiert mit (APAH):
(a) Kollagenose
(b) HIV-Infektion
(c) Portale Hypertension
(d) Angeborener Herzfehler
(e) Schistosomiasis
(f) Chronisch-hämolytische Anämie
(g) Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
1' Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiotamose (PCH)
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
2.1 Systolische Dysfunktion
2.2 Diastolische Dysfunktion
2.3 Linkseitige Herzklappenerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
3.3 Andere pulmonale Erkrankungen mit gemischtem restriktiv-obstruktivem Muster
3.4 Schlafapnoesyndrom (SAS)
3.5 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation
3.6 Chronischer Aufenthalt in Höhenlagen
3.7 Pulmonale Entwicklungsstörungen
4. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen
5.1 Hämatologische Erkrankungen (myeloproliferative Erkrankung, Splenektomie)
5.2 Systemerkrankungen (Vaskulitis, Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose)
5.3. Metabolische Erkrankungen (Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen)
5.4 Kongenitale Herzerkrankungen (andere als Links-rechts-Shunt-Vitien)
5.5 Sonstige (Gefäßkompression von außen durch Tumoren, Lymphknoten, fibrosierende Mediastinitis), chronische Niereninsuffizienz/Dialyse

Tab. 11.2. Hämodynamische Definitionen bei pulmonaler Hypertonie (nach Galie et al. 2009b)

Definition	Charakteristika	Ätiologische Gruppe
Pulmonale Hypertonie (PH)	PAP _{mean} ≥25 mmHg HZV normal oder reduziert	Alle
Präkapilläre PH	PAP _{mean} ≥25 mmHg PCWP ≤15 mmHg HZV normal oder reduziert	Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) Gruppe 3: PH verbunden mit chronischen Lungenerkrankungen Gruppe 4: CTEPH Gruppe 5: PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen
Postkapilläre PH	PAP _{mean} ≥25 mmHg PCWP >15 mmHg HZV normal oder reduziert	Gruppe 2: PH verbunden mit Linksherzerkrankungen
Passiv Reaktiv (»out of proportion«)	TPG ≤12 mmHg TPG >12 mmHg	

HZV Herzzeitvolumen; PAP_{mean} pulmonal arterieller Mitteldruck; PCWP pulmonal kapillärer Verschlussdruck; TPG transpulmonaler Gradient (PAP_{mean}-PCWP)

Druck [LVEDP] entspricht) ist dementsprechend auf >15 mmHg erhöht (Tab. 11.2, Abb. 11.1).

Das *Cor pulmonale* beschreibt eine rechtsventrikuläre Vergrößerung und/oder Funktionseinschränkung, die als Folge einer chronischen pulmonal(vaskulär)en Erkrankung auftritt (Budev et al. 2003). Definitionsgemäß handelt es sich um ein chronisches *Cor pulmonale*, wenn die Ursache für den pulmonalen Druckanstieg zwischen Pulmonalarterienhauptstamm und linksatrialer Pulmonalvenenmündung lokalisiert ist. Kardiale Grunderkrankungen sind somit per definitionem ausgenommen. In fortgeschrittenen Stadien ist das chronische *Cor pulmonale* mit Rechts Herzversagen assoziiert.

11.2 Normale pulmonale Zirkulation

11.2.1 Struktur der pulmonalen Gefäße

Die pulmonalen Gefäße weisen eine Reihe von Besonderheiten auf, die für die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie wie auch für das Verständnis der Erkrankung bedeutsam sind. Das pulmonale Gefäßendothel erfüllt zusätzlich zu seiner Funktion als semipermeable Membran zwischen Blut und Interstitium eine Vielzahl wichtiger biologischer Funktionen, deren zentrale Rolle die Steuerung des pulmonalen Blutflusses ist. Diese Aufgaben umfassen

- die Synthese, Aufnahme, Speicherung, Abgabe und Metabolisierung vasoaktiver Substanzen,
- die Transduktion von hämatogenen Signalen,
- die Modulation von Koagulation und Thrombolyse,
- die Regulation von Zellproliferation und -migration,
- die Abstimmung inflammatorischer und proliferativer Reaktionen auf vaskuläre Schädigungen sowie
- die Beteiligung an Immunreaktionen und der Angiogenese.

11.2 · Normale pulmonale Zirkulation

Entlang der arteriell-kapillär-venösen Achse weisen Endothelzellen in den einzelnen Kompartimenten eine bemerkenswerte Heterogenität auf, um ihren multiplen Aufgaben gerecht werden zu können. Insgesamt ist das pulmonale Endothel als Organ mit diversen metabolischen und endokrinen Funktionen aufzufassen, dessen strategische Lage, eine kontinuierliche, einlagige Auskleidung der Blutgefäße des gesamten Körpers, einzigartig ist. Die Lunge enthält aufgrund ihrer hohen Kapillardichte die größte Endothelfläche des menschlichen Körpers.

Die in einer einlagigen Schicht angeordneten Endothelzellen kommunizieren über anatomische Kontaktstellen und Brücken nicht nur untereinander, sondern mittels biologisch aktiver Mediatoren wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (NO) auch mit der darunter angesiedelten Schicht glatter Gefäßmuskulatur (Tunica media). Diese Interaktionen sind entscheidend für die Steuerung des Gefäßtonus, aber auch für die Regulation zellulärer Reaktionen (Proliferation, Migration, Hypertrophie) der glatten Gefäßmuskulatur. Die pulmonalen Arterien und Arteriolen sind kürzer und haben normalerweise dünnere, weitaus weniger stark muskularisierte Wände als die systemischen Gefäße. Diese Struktur ermöglicht neben einer feinen Regulation des Gefäßtonus auch die für Lungengefäße typische Dehnbarkeit und Fähigkeit zur aktiven Vasodilatation. Diese wiederum sind für die bei Lageänderungen oder in Belastungssituationen notwendige Rekrutierung zusätzlichen Gefäßbettes und somit für die Kapazitätsfunktion der Pulmonalgefäße notwendig.

11.2.2 Pulmonale Hämodynamik

Der normale pulmonal arterielle Mitteldruck beim gesunden Menschen beträgt in Ruhe 14 ± 3 mmHg, die obere Normgrenze liegt demnach bei ca. 20 mmHg (Kovacs et al. 2009a; Badesch et al. 2009). Die manifeste pulmonale Hypertonie ist definiert durch eine Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks auf ≥ 25 mmHg (Simonneau et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Die Bedeutung von Werten zwischen 21 und 24 mmHg ist derzeit nicht eindeutig geklärt (*»Borderline pulmonal arterielle Hypertonie«*). Jedoch weisen beispielsweise Patienten mit Sklerodermie und Borderline-PAH bereits eine eingeschränkte Belastungstoleranz auf (Kovacs et al. 2009b). In Höhenlagen können höhere Druckwerte vorliegen, ohne dass dies Krankheitswert besitzt. Auch mit steigendem Lebensalter ist ein geringfügiger Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks insbesondere unter Belastung zu beobachten (Kovacs et al. 2009a; Badesch et al. 2009).

Für die Charakterisierung der pulmonalen Hämodynamik sind neben dem pulmonal arteriellen Druck eine Reihe weiterer Parameter bedeutsam. Insbesondere der Füllungsdruck des linken Herzens und der Funktionszustand des rechten Herzens müssen bei der klinischen Einschätzung des hämodynamischen Status der pulmonalen Zirkulation mit berücksichtigt werden. Die Differenz der mittleren Druckwerte an beiden Enden des pulmonalen Gefäßbettes wird als *transpulmonaler Gradient* (TPG) bezeichnet:

$TPG = \text{Pulmonal arterieller Mitteldruck [PAP}_{\text{mean}}] - \text{linksatrialer Druck [LAP]}$

Der TPG beträgt normalerweise ≤ 12 mmHg. Im klinischen Alltag wird statt des linksventrikulären Füllungsdrucks bzw. linksatrialen Drucks, der meist nur im Rahmen einer Linksherzka-

theter-Untersuchung direkt messbar ist, häufig der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure; PCWP*) gemessen. Der PCWP beträgt normalerweise ≤ 15 mmHg, höhere Werte weisen bei gleichzeitig erhöhtem Pulmonaldruck auf eine postkapilläre pulmonale Hypertonie in Folge einer Linksherzkrankung hin. Der *pulmonal vaskuläre Widerstand* (PVR) kann berechnet werden, indem der TPG ins Verhältnis zum Herzzeitvolumen (HZV) gesetzt wird:

$$PVR = \frac{PAP_{\text{mean}} - PCWP}{HZV}$$

Der PVR wird im Wesentlichen durch die kleinen pulmonalen Widerstandsgefäße, die kleinen Arterien und Arteriolen vom muskulären Typ, determiniert und beträgt normalerweise < 3 Wood-Einheiten. Er ist ein wichtiger Parameter für die korrekte Interpretation pulmonaler Druckerhöhungen und dient u.a. der Unterscheidung zwischen passiven und (re)aktiven Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik.

Die Lungengefäße weisen eine gewisse Dehnbarkeit auf und besitzen zudem die Fähigkeit zur aktiven Vasodilatation. Die gesunde Lunge ist dadurch in der Lage, in Belastungssituationen, die mit einem gesteigerten Herzzeitvolumen und einem erhöhtem pulmonalen Blutfluss einhergehen, die Druckverhältnisse in der Lunge weitgehend konstant zu halten. Daher führt in der gesunden Lunge ein Anstieg des Herzzeitvolumens auf das Zwei- bis Dreifache des Ruhewerts zu keiner nennenswerten Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks. Bei pathologisch veränderten Lungengefäßen im Sinne einer pulmonalen Vaskulopathie können hingegen bereits geringe Steigerungen des pulmonalen Blutflusses zu einem erheblichen Anstieg des pulmonal arteriellen Druckes führen, da die Dehnbarkeit und Rekrutierungskapazität des pulmonalen Gefäßbettes limitiert sind. Obgleich die früher gültige, zusätzliche Definition der pulmonalen Hypertonie (Anstieg des PAP_{mean} auf > 30 mmHg unter Belastung) in den Dana-Point-Kriterien sowie in den aktuellen ESC/ERS-Leitlinien aufgrund des nicht belegbaren Grenzwertes nicht mehr aufrecht erhalten wurde (Simonneau et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b), ist das pathophysiologische Konzept eines ausgeprägten belastungsinduzierten Druckanstiegs im Sinne einer latenten pulmonalen Hypertonie weiterhin gültig. Insbesondere bei symptomatischen Patienten, die ein hohes Risiko für eine pulmonale Vaskulopathie aufweisen (z.B. bei systemischer Sklerodermie), ist ein ausgeprägter Druckanstieg unter Belastung auch bei normalen oder grenzwertig erhöhten Werten in Ruhe als pathologisch zu werten.

Eine weitere Besonderheit des pulmonalen Gefäßbettes ist die Fähigkeit, die Perfusion in optimaler Weise der Ventilation anzupassen. So reagieren Lungengefäße unabhängig von der autonomen Innervierung auf Hypoxie mit einer Vasokonstriktion (*von Euler-Liljestrand-Mechanismus*). Dieser Mechanismus, der sich auch in der denervierten Lunge beobachten lässt, dient dazu, die Durchblutung in minderbelüfteten Arealen (z. B. Pneumonie, Atelektase) zugunsten gut belüfteter Areale zu drosseln, um stets eine optimale Oxygenierung des Blutes zu gewährleisten. Der zugrunde liegende Mechanismus, über den Hypoxie zu lokalen vasopressorischen Effekten führt, ist bis heute nicht vollständig verstanden, jedoch scheinen Aktivitätsänderungen membranständiger Ionenkanäle der glatten Gefäßmuskulatur beteiligt zu sein (Olschewski & Weir 2004). Eine Azidose potenziert den hypoxisch induzierten vasopressorischen Effekt. In Situationen, die mit einer ubiquitären pulmonalen Hypoxie einhergehen (chronische Hypoxie/Hypoxämie, Aufenthalt in großen

Höhen), kommt es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Vasokonstriktion in allen pulmonalen Gefäßen mit der Folge eines signifikanten Anstiegs des pulmonal arteriellen Drucks.

11.3 Pathobiologie der pulmonalen Hypertonie

11.3.1 Pulmonale Hypertonie bei Herz- und Lungenerkrankungen

Die pulmonale Hypertonie ist meist Folge chronischer Erkrankungen des linken Herzens oder der Lunge. Linksherzerkrankungen (systolische oder diastolische Herzinsuffizienz, Vitien der Mitralklappen- oder Aortenklappen) führen über eine pulmonal venöse Stauung mit Erhöhung des pulmonal kapillären Drucks sekundär zu einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks (*pulmonal venöse oder postkapilläre pulmonale Hypertonie*). Zusätzlich kann sich die pulmonale Druckerhöhung durch reaktive Veränderungen der pulmonalen Gefäße (Vasokonstriktion, Remodeling) noch verstärken, was dann mit einer Erhöhung des transpulmonalen Gradienten einhergeht. Bei chronischen Lungenerkrankungen kann eine pulmonale Druckerhöhung durch eine Reihe verschiedener Mechanismen hervorgerufen werden (hypoxische Vasokonstriktion, Endothel-bedingte Imbalance vasokonstriktiver und vasodilatierender Mediatoren, mechanischer Stress der überblähten Lungen, Entzündungsreaktionen, toxische Effekte durch Zigarettenrauch). Morphologisch kommt es zu einer obstruierenden Intimaproliferation und einer Mediahypertrophie distal gelegener Pulmonalarterien sowie zum Verlust des Kapillarbettes in emphysematösem oder fibrotischem Lungengewebe. Eine wichtige Differenzialdiagnose bei pulmonaler Hypertonie ist die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH), bei der es durch organisierte wandständige pulmonale Thromben, welche direkt mit der Media assoziiert sind, zu einer partiellen oder kompletten Verlegung pulmonaler Gefäße kommt. Die pulmonale Widerstandserhöhung wird dabei auch durch Remodeling-Prozesse der pulmonalen Widerstandsgefäße in den hyperperfundierten nicht-obstruierten Arealen bedingt, welche identisch zu den bei PAH zu beobachtenden Gefäßveränderungen sind.

11.3.2 Pulmonal arterielle Hypertonie

Im Gegensatz zu den oben genannten Formen der pulmonalen Hypertonie kommt es bei der *pulmonal arteriellen Hypertonie*

(PAH) primär zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen (Durchmesser <500 µm), welche alle Schichten der Gefäßwand betreffen können (Morrell et al. 2009; Tudor et al. 2009). Die Pathogenese ist multifaktoriell. Neben einer genetischen Disposition (z. B. BMPR2-Mutationen) existieren zahlreiche Trigger-Mechanismen, die zur Manifestation der Erkrankung führen können (■ Tab. 11.3). Morphologische und funktionelle Veränderungen des Gefäßendothels führen durch Beeinträchtigung seiner metabolischen Eigenschaften zu einer endothelialen Dysfunktion. Ein dadurch bedingtes Ungleichgewicht zwischen vasokonstriktiven (vermehrte Produktion von z. B. Endothelin) und vasodilatativen Mediatoren (verminderte Freisetzung von z. B. Prostazyklin und NO) führt zur Vasokonstriktion in der Lungenstrombahn, mit der Folge einer pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung.

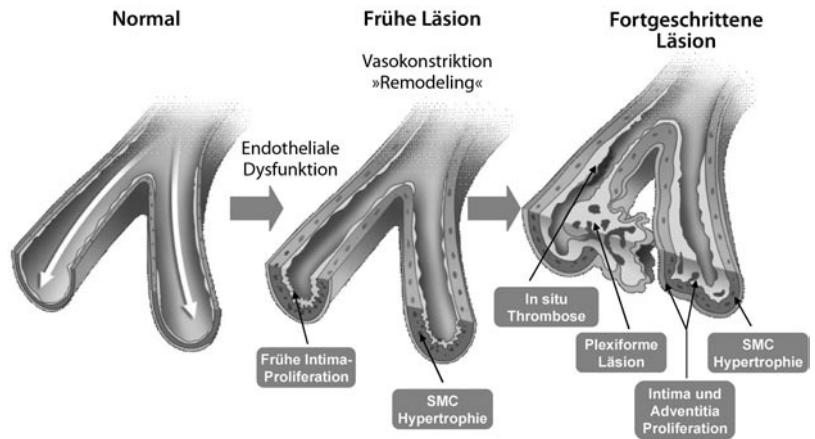
11.3.3 Vaskuläres Remodeling

Neben diesen Veränderungen des Gefäßtonus wird die PAH zunehmend als entzündliche, chronisch-proliferative Erkrankung insbesondere der kleinen Lungengefäße verstanden, bei der es primär zur Einwanderung von Entzündungszellen (Makrophagen, T- und B-Lymphozyten) sowie zu proliferativen Veränderungen der Gefäßwand kommt (»vaskuläres Remodeling«) (Hassoun et al. 2009; Morrell et al. 2009; ■ Abb. 11.2). Typischerweise lassen sich eine exzentrische oder konzentrische Intimafibrose mit Ausbildung plexiformer Läsionen, eine Mediahypertrophie, eine Verdickung der Adventitia mit perivaskulären inflammatorischen Infiltraten sowie gelegentlich *in situ*-Thrombosen beobachten. An der Entstehung dieser Gefäßveränderungen sind auf zellulärer Ebene zahlreiche pathobiologische Vorgänge beteiligt (■ Tab. 11.3). Insgesamt gehen diese Veränderungen mit einer verminderten Apoptoserate und einer erhöhten Proliferationsrate der glatten Gefäßmuskelzellen sowie mit der Entstehung Apoptose-resistenter Endothelzellen einher. Es kommt so zu einer zunehmenden Muskularisierung der kleinen Pulmonalarterien mit progredienter Verminderung des Gefäßlumens und Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstandes und des pulmonal arteriellen Drucks, ohne Erhöhung des pulmonal kapillären Drucks (*präkapilläre pulmonale Hypertonie*). Unter körperlicher Belastung steigt der pulmonal arterielle Druck weiter an, da der erhöhte pulmonale Blutfluss nicht durch eine kompensatorische Vasodilatation oder Rekrutierung zusätzlicher Gefäße kompensiert werden kann.

■ Tab. 11.3. Mögliche Pathomechanismen der pulmonal arteriellen Hypertonie

Mögliche Ursache	Evidenz
Frühe/persistierende vasokonstriktische Kinetik	Veränderte Kalziumwerte in glatten Muskelzellen Endotheliale Dysfunktion Verminderte eNOS Expression
Vaskuläres Remodeling	Wachstumsfaktoren (PDGF, bFGF, EGF) Inflammation, Zytokine
Genetische Prädisposition	Familiäre Erkrankung inkl. Genlokus identifiziert (BMPR-2, ALK1, Endoglin) Anfälligkeit bei Vorhandensein von Trigger-Mechanismen bzw. Risikofaktoren, z. B. Appetitzügler, HIV-Infektion, portale Hypertension
Pulmonale Thrombose/Embolie	Ausgedehnter Verschluss von Arterien/Arteriolen Geänderte Interaktion zwischen Endothel und Thrombozyten
Autoimmunerkrankung	Raynaud-Phänomen und antinukleäre Antikörper häufig; Prädisposition des weiblichen Geschlechts

■ **Abb. 11.2.** Vaskuläre Läsionen bei pulmonal arterieller Hypertonie. SMC (»smooth muscle cell«, glatte Muskelzelle). (Mod. nach Gaine 2000)



11.3.4 Rechtsherzinsuffizienz

Schwerwiegendste Folge der pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung, die zugleich eine erhöhte Nachlast für den rechten Ventrikel darstellt, ist die Rechtsherzinsuffizienz. Die chronische Druckbelastung führt zu strukturellen Veränderungen wie Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels (»rechtsventrikuläres Remodeling«), die mit einer zunehmenden Funktionseinschränkung einhergehen. Obgleich die Rechtsherzhypertrophie primär als physiologische Adaptation an die erhöhte Nachlast im Sinne einer adaptiven Hypertrophie anzusehen ist, kommt es im Verlauf der Erkrankung zum Übergang von der stabilen Hypertrophie zur manifesten Rechtsherzinsuffizienz im Sinne einer maladaptiven Hypertrophie.

Auf molekularer Ebene sind hierbei Wachstumsfaktoren wie Transforming Growth Factor- β_1 (TGF β_1), intrazelluläre Botenstoffe wie Raf-Kinase sowie die Regulation des myokardialen Energiestoffwechsels (mitochondriale Funktion) bedeutsam. Hypertrophie und erhöhte Wandspannung führen zunächst zu einer diastolischen Funktionsstörung mit Verminderung der kontraktiven Reserve, während die systolische Funktion in Ruhe erhalten bleibt. Bei **Fortschreiten der Erkrankung** kommt es jedoch auch zur Ausbildung einer systolischen Dysfunktion mit Abnahme des Herzzeitvolumens bereits unter Ruhebedingungen und manifester Rechtsherzinsuffizienz, die mit den typischen klinischen Zeichen wie peripheren Ödemen, Hepatomegalie, Aszites und Jugularvenenstauung einhergeht.

Insbesondere bei erhöhtem PVR kommt der rechtsventrikulären Funktion für die Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens eine entscheidende Bedeutung zu, so dass das Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion letztlich entscheidend für die Prognose von Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist.

11.4 Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Nach der aktuellen *Dana-Point*-Klassifikation wird die *pulmonal arterielle Hypertonie* (PAH) von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie abgegrenzt, die als Folge von Linksherzerkrankungen (systolische/diastolische Herzinsuffizienz, Klappenvitien), chronischen Lungenerkrankungen (COPD, Lungenfibrose, chronische Hypoxie), thromboembolischen Ereignissen oder anderen Erkrankungen auftreten können (Simonneau et al. 2009). Die PAH wird wiederum untergliedert in die *idiopathische Form* (IPAH),

die *hereditäre Form* (HPAH), die durch Medikamente oder Toxine (z. B. Appetitzügler, Amphetamine) verursachte PAH und die mit anderen Erkrankungen assoziierte PAH (APAH; ■ Tab. 11.1). Zu diesen Erkrankungen gehören Kollagenosen, HIV-Infektion, portale Hypertension, angeborene Herzfehler, Schistosomiasis, chronisch-hämolytische Anämie und die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN).

Die PAH ist eine relativ seltene Erkrankung, die Prävalenz beträgt in Europa 15–50/Mio. Einwohner, die Inzidenz wird aktuell mit 2,4/Mio. Einwohner/Jahr angegeben (Humbert et al. 2006; Peacock et al. 2007). Die Pathogenese der PAH ist multifaktoriell. Verschiedene Mechanismen wie pulmonale Vasokonstriktion, vaskuläres Remodeling und In-situ-Thrombosen können zu einer Erhöhung des PVR beitragen. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Kombination genetischer Prädilektoren und assoziierter Erkrankungen und/oder Trigger-Mechanismen zur Manifestation der Erkrankung führt. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass primär stattfindende proliferative Veränderungen insbesondere der kleinen Lungengefäße für die Entstehung einer PAH ursächlich sind. Schwerwiegendste Folge aller Formen der PAH ist die chronische Rechtsherzbelastung, die zur Ausbildung eines Cor pulmonale bis hin zum Rechtsherzversagen führen kann und daher für die schlechte Prognose von Patienten mit schwerer PAH verantwortlich zeichnet.

11.4.1 Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH)

Die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie (IPAH), früher als primäre pulmonale Hypertonie bezeichnet, ist zwar eine seltene Erkrankung, ist aber dennoch als eigenständige klinische Entität aufzufassen, bei der es ohne ursächliche Beteiligung anderer Herz- und/oder Lungenerkrankungen und ohne andere bekannte Trigger-Mechanismen aufgrund einer intrinsischen Erkrankung des pulmonalen Gefäßbettes zu einer dauerhaften Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks und des pulmonal vaskulären Widerstands kommt. Sie führt unbehandelt meist zu Rechtsherzversagen und Tod (Rich et al. 1987). Die Diagnose einer IPAH erfordert den klinischen Ausschluss anderer Ursachen der PAH (■ Tab. 11.1; Simonneau et al. 2009; Galie et al. 2009b). Dies gilt insbesondere auch für thromboembolische Erkrankungen, Kollagenosen und HIV-Infektion. Die IPAH ist mit einer Prävalenz von 5,9 pro Million Einwohner eine seltene Er-

krankung (Humbert et al. 2006; Peacock et al. 2007). Registerdaten zeigen, dass 39% der PAH-Patienten eine IPAH und 3,9% eine HPAH aufweisen (Humbert et al. 2006). Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer, der Altersgipfel liegt in der vierten und fünften Lebensdekade. Das Manifestationsalter reicht jedoch von der Kindheit bis ins hohe Lebensalter.

11.4.2 Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie (HPAH)

Die hereditäre Form der pulmonal arteriellen Hypertonie (HPAH) beinhaltet sowohl sporadische Fälle einer IPAH mit nachgewiesenen Genmutationen als auch familiär gehäuft auftretende Fälle, mit oder ohne nachgewiesene Genmutation. Die klinischen und pathologischen Befunde der IPAH und HPAH sind identisch. Die HPAH ist durch einen autosomal-dominanten Erbgang und eine Penetranz von lediglich 20% bei variablem Manifestationsalter gekennzeichnet. Häufig sind heterogene Keimzellmutationen in den Genen, welche für *Bone Morphogenic Protein Receptor-2* (BMPR2), *Activin Receptor-like Kinase-1* (ALK1) und *Endoglin* – sämtlich Mitglieder der TGFβ-Superfamilie – kodieren, für die Entwicklung einer PAH zumindest mit verantwortlich (Machado et al. 2009). Die niedrige Penetranz der genannten Mutationen lässt vermuten, dass für die Manifestation der Erkrankung neben einer genetischen Disposition noch andere Begleitfaktoren oder Triggermechanismen notwendig sind. Eine genetische Testung wird aktuell weder bei Patienten mit IPAH noch bei familiär auftretender PAH empfohlen, da das Ergebnis derzeit keinerlei Konsequenzen im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen hat (Galiè et al. 2009b).

11.4.3 Durch Medikamente oder Drogen induzierte PAH

Die Einnahme verschiedener Substanzen ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert. Insbesondere für Appetitzügler, toxisches Rapsöl und weniger eindeutig auch für Amphetamine konnte ein Zusammenhang belegt werden. So zeigte sich, dass die Einnahme des Appetitzüglers Fenfluramin und seines Isomers Dexfenfluramin zu einem deutlich erhöhten PAH-Risiko führt (Abenheim et al. 1996). Die Analyse einer PAH-Epidemie in Europa, die zwischen 1967 und 1970 auftrat und mit dem Gebrauch eines weiteren Appetitzüglers, Aminorex, in Verbindung stand, ergab zudem den Verdacht einer hereditären Prädisposition, da nur 1 von 1000 Anwendern der Substanz eine pulmonal arterielle Hypertonie entwickelte. Die orale Aufnahme von toxischem Rapsöl verursachte in Spanien ein gehäuftes Auftreten von pulmonal arterieller Hypertonie (Lopez-Sendon et al. 1990). Basierend auf der Höhe des Risikos für das Auftreten einer PAH und der Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs wurden eine Reihe von Risikofaktoren in verschiedene Kategorien unterteilt und werden als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder unwahrscheinlich klassifiziert (Galiè et al. 2009b). Eine Übersicht über den Stellenwert einzelner Risikofaktoren ist in Tab. 11.4 dargestellt.

Tab. 11.4. Risikobeurteilung einzelner Medikamente und Toxine hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). (Nach Galiè et al. 2009)

Definitiv	Wahrscheinlich
– Aminorex	– Amphetamine
– Fenfluramin	– L-Tryptophan
– Dexfenfluramin	– Metamphetamin
– Toxisches Rapsöl	
– Benfluorex	
Möglich	Unwahrscheinlich
– Kokain	– Orale Kontrazeptiva
– Phenylpropanolamin	– Östrogen
– St. John’s Wort	– Zigarettenrauchen
– Chemotherapeutika	
– Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren	
– Pergolide	

11.4.4 Assoziierte Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie (APAH)

Kollagenosen

Grundsätzlich können die meisten Bindegewebserkrankungen (Kollagenosen) mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert sein. Die PAH tritt am häufigsten bei Patienten mit progressiver Systemsklerose (Sklerodermie) und ihren Varianten wie dem CREST-Syndrom (Kalzinose [engl.: calcinosis], Raynaud Syndrom, Ösophagusbeteiligung [engl.: esophageal involvement], Sklerodaktylie und Teleangiektasien) sowie bei Mischkollagenosen auf, die Prävalenz beträgt 7–12% bzw. 5–10% (Hachulla et al. 2005; Mukerjee et al. 2003; Bull et al. 2005), gefolgt von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (Prävalenz 2–5%). Eine PAH kann bei diesen Erkrankungen unabhängig von anderen Lungenbeteiligungen (z. B. Lungenfibrose) oder anderen Organmanifestationen auftreten. Bei betroffenen Patienten wird die Prognose jedoch wesentlich von dem Vorhandensein und dem Ausmaß einer PAH determiniert (Hachulla et al. 2009). Die histopathologischen Befunde der pulmonal vaskulären Läsionen sind denen der IPAH nahezu identisch. Sklerodermie-Patienten mit »Boderline-PAH« (pulmonal arterieller Mitteldruck 21–24 mmHg) weisen bereits Zeichen einer pulmonalen Vaskulopathie sowie eine eingeschränkte Leistungstoleranz auf (Kovacs et al. 2009b), was den Stellenwert einer frühen Diagnosestellung unterstreicht. Entsprechend wird bei Patienten mit Sklerodermie und Mischkollagenose ein jährliches echokardiographisches Screening auf eine pulmonale Hypertonie auch ohne Vorliegen von Symptomen empfohlen (Galiè et al. 2009b). Bei symptomatischen Patienten (Belastungsdyspnoe) sollte eine unverzügliche Diagnostik erfolgen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass Sklerodermie-Patienten häufig auch Zeichen einer linksventrikulären Dysfunktion mit postkapillärer pulmonaler Hypertonie aufweisen, so dass zur Diagnosesicherung und zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer pulmonalen Hypertonie vor Therapieeinleitung eine invasive Diagnostik (Rechtsherzkatheter) essenziell ist. Die Behandlung der PAH entspricht bei Patienten

11.4 · Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

mit Kollagenosen weitestgehend der Therapie bei anderen Formen der PAH, jedoch ist der Therapieerfolg aufgrund des progredienten Verlaufs häufig limitiert.

HIV-Infektion

Eine PAH tritt bei Patienten mit HIV-Infektion mit einer Prävalenz von 0,5 % auf (Sitbon et al. 2008). Damit ist das Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung etwa um den Faktor 1000 erhöht. Nicht selten wird die HIV-Infektion erst im Rahmen der PAH-Abklärung diagnostiziert. Daher gehört die Untersuchung auf das Vorliegen einer HIV-Infektion zur Standarddiagnostik bei Patienten mit ätiologisch unklarer PAH. Der Mechanismus, über den eine HIV-Infektion eine PAH auslöst, ist weitgehend unbekannt. Da sich in den vaskulären Läsionen keine Viruspartikel oder Nukleinsäurederivate finden lassen und die Erkrankung unabhängig von Viruslast und CD4-Zellzahl auftritt, scheinen indirekte Effekte der Virusinfektion auf inflammatorische Prozesse und Wachstumsfaktoren als Trigger-Mechanismen bei prädisponierten Patienten bedeutsam zu sein. Tierexperimentelle Arbeiten implizieren, dass das HIV-Protein *Nef* indirekt für vaskuläres Remodeling und die Ausbildung einer HIV-assoziierten pulmonalen Vaskulopathie bedeutsam ist (Marecki et al. 2006). Die Behandlung der HIV-Infektion scheint das Auftreten, die Schwere und den natürlichen Verlauf der assoziierten PAH nicht zu beeinflussen (Sitbon et al. 2008). Die Diagnostik und Behandlung der HIV-assoziierten PAH sind identisch zur IPAH. Positive Effekte wurden insbesondere mit Bosentan und Sildenafil beschrieben. Jedoch müssen potenzielle Interaktionen zwischen PAH-spezifischen Medikamenten und der antiretroviralen Therapie beachtet werden. Dies gilt insbesondere für die Kombination von PDE5-Inhibitoren und Protease-Inhibitoren.

Portale Hypertension

Die PAH assoziiert mit portaler Hypertension (auch portopulmonale Hypertonie; PoPH) tritt bei 1–2% der Patienten mit Leberzirrhose auf. Die Lebererkrankung kann asymptomatisch sein, so dass im Rahmen der Erstdiagnose einer PAH nach einer portalen Hypertension gesucht bzw. diese ausgeschlossen werden sollte. Bei Patienten mit Lebererkrankung und Belastungsdyspnoe muss stets an die Möglichkeit einer PoPH gedacht und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden, wird die Prävalenz der PAH mit 5% angegeben (Krowka et al. 2006). Bei solchen Patienten wird ein echokardiographisches Screening auf eine PAH empfohlen (Badesch et al. 2009; Galiè et al. 2009b), da das Risiko einer Lebertransplantation wesentlich von dem Vorhandensein einer PAH determiniert wird. Eine Lebertransplantation gilt als kontraindiziert, wenn der pulmonal arterielle Mitteldruck ≥ 35 mmHg und/oder der PVR ≥ 250 dyn \times sek \times cm $^{-5}$ (entsprechend $\geq 3,1$ Wood-Einheiten) beträgt (Krowka et al. 2006). Gelingt es, den pulmonal arteriellen Druck bzw. PVR unter medikamentöser Therapie unter die o.g. Grenzwerte zu senken, so können die Patienten einer Lebertransplantation zugeführt werden, die dann auch eine Verbesserung der pulmonalen Gefäßerkrankung erwarten lässt. In seltenen Fällen kann eine kombinierte Leber-Lungen-Transplantation erwogen werden. Die Pathogenese der PAH bei portaler Hypertension ist unklar. Möglicherweise sind die Effekte toxischer Substanzen, welche im Gastrointestinaltrakt gebildet und aufgrund portosystemischer Shunts nicht eliminiert werden, auf das pulmonale Gefäßendothel bedeutsam. Darüber hinaus könnte auch

das erhöhte Herzzeitvolumen eine Rolle spielen. Tatsächlich kann bei solchen Patienten bereits ein normales Herzzeitvolumen Ausdruck einer schweren Rechtsherzinsuffizienz sein. Bei Auftreten von Aszites und Ödemen kann die Ätiologie schwierig zuzuordnen sein, da diese sowohl hepatisch als auch kardial bedingt sein können.

Kongenitale Vitien

Die pulmonal arterielle Hypertonie ist Bestandteil des natürlichen Verlaufs einer Reihe angeborener Vitien und stellt häufig die Hauptdeterminante sowohl des klinischen Verlaufs, als auch der Realisierbarkeit und des Erfolgs operativer Maßnahmen dar. Um den oft komplexen Gegebenheiten der individuellen Patienten gerecht werden zu können, werden die kongenitalen Herzvitien in der aktuellen Klassifikation der PH anhand einer klinischen und einer anatomisch-pathophysiologischen Subklassifikation unterteilt (s. Übersichten 11.1 und 11.2; Simonneau et al. 2009; Galiè et al. 2009b). Entstehung und Ausmaß einer PAH sind im Wesentlichen abhängig von der Lokalisation und Größe eines Shuntvitiums. Große posttrikuspitale Links-rechts-Shunts (Ventrikelseptumdefekt, offener Ductus arteriosus) sind in der Regel mit einer schweren PAH assoziiert, während prätrikuspitale Shunts (Vorhofseptumdefekt, fehlmündende Lungenvene) weitaus seltener zu einer relevanten Druckerhöhung führen. Hauptursachen für die PAH bei kongenitalen Herzerkrankungen sind ein gesteigerter pulmonaler Blutfluss und ein erhöhter Gefäßwiderstand. Beides kann zu strukturellen Gefäßveränderungen im Sinne einer obstruktiven pulmonalen Arteriopathie führen. Erreicht der PVR das Niveau des systemischen Gefäßwiderstands oder übersteigt dieses, so resultiert eine Shunt-Umkehr (*Eisenmenger-Reaktion*). Da der Rechts-links-Shunt bei solchen Patienten ein Ventil für den rechten Ventrikel darstellt, kann ein Shuntvitium in diesem Stadium nicht mehr korrigiert werden. Bei unkorrigierten Shunts können demnach die Zeichen eines Rechts-links-Shunts mit Hypoxämie und zentraler Zyanose vorliegen, welche über eine Vasokonstriktion zu einer zusätzlichen Steigerung des PVR führen. Ebenso kann die begleitende Erythrozytose durch eine erhöhte Viskosität und Thromboseneigung des Blutes zu einer weiteren Steigerung des Gefäßwiderstandes beitragen. Bei Eisenmenger-Patienten kommt es zum gehäuften Auftreten von Hämoptysen, zerebrovaskulären Ereignissen, Hirnabszessen und plötzlichem Herztod, die Lebenserwartung ist eingeschränkt. Jedoch kann die Prognose von Patienten mit Eisenmenger-Syndrom durch gezielte PAH-Therapien verbessert werden (Dimopoulos et al. 2010). Bei Patienten ohne Shuntumkehr sind Hypoxämie und Erythrozytose meist nur gering ausgeprägt, die Indikation zur Korrektur richtet sich nach der hämodynamischen Relevanz. Jedoch kann es auch Jahre nach operativer Korrektur eines Shuntvitiums noch zum Auftreten einer PAH kommen. Solche Patienten zeigen ein ähnliches Erscheinungsbild wie Patienten mit IPAH, haben jedoch eine bessere Prognose.

Schistosomiasis

Die Schistosomiasis wurde in der aktualisierten Klassifikation der pulmonalen Hypertonie der Gruppe der APAH zugeordnet (Simonneau et al. 2009; Galiè et al. 2009b), da betroffene Patienten die spezifischen klinischen und pathologischen Charakteristika einer PAH aufweisen. Weltweit dürfte die Schistosomiasis eine der häufigsten Ursachen für eine PAH darstellen. Die Mechanismen, die bei Patienten mit Schistosomiasis zur Ausbildung

Übersicht 11.1 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Links-rechts-Shuntvitien (nach Galiè et al. 2009b)

A) Eisenmenger Syndrom

Beinhaltet alle Links-rechts-Shuntvitien infolge großer Defekte, die zu einem Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstands führen, so dass es zu einer Shuntumkehr mit bidirektionalem oder Rechts-links-Shunt kommt. Die betroffenen Patienten sind zyanotisch und haben eine Polyglobulie.

B) Pulmonal arterielle Hypertonie assoziiert mit Links-rechts-Shuntvitien

Bei diesen Patienten mit moderatem bis großem Links-rechts-Shunt besteht zwar eine pulmonale Hypertonie, aber noch keine Shuntumkehr, so dass zumindest in Ruhe keine Zyanose vorhanden ist.

C) Pulmonal arterielle Hypertonie mit kleinen Defekten

Bei Vorliegen kleiner Defekte (meist Ventrikelseptumdefekte <1 cm oder Vorhofseptumdefekte <2 cm effektivem Durchmesser) entspricht das klinische Bild im Wesentlichen dem einer idiopathischen pulmonal arteriellen Hypertonie.

D) Pulmonal arterielle Hypertonie nach korrekter Herzchirurgie

In diesen Fällen wurde der Herzfehler operativ korrigiert, aber eine pulmonale Hypertonie ist dennoch vorhanden, entweder unmittelbar nach Herzoperation oder mehrere Monate bis Jahre danach, ohne dass signifikante residuale Vitien nachweisbar sind.

einer PAH führen, sind multifaktoriell. Neben der portalen Hypertension, einer häufigen Komplikation der Schistosomiasis, dürften durch embolisierte Schistosomen-Eier ausgelöste lokale Entzündungsreaktionen sowie Hypersensitivitätsreaktionen in den pulmonalen Gefäßen von Bedeutung sein.

Chronisch-hämolytische Anämie

Chronisch-hämolytische Anämien wie Sichelzellanämie, β -Thalassämie, hereditäre Sphärozytose, Stomatozytose und mikroangiopathische hämolytische Anämie können mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert sein (Gladwin et al. 2004). Pathogenetisch steht die Entwicklung einer PAH bei diesen Patienten in Zusammenhang mit einem hohen NO-Verbrauch, der zu einer gewissen Resistenz bezüglich der NO-Bioaktivität führt. Daher wird ein wichtiger NO-Botenstoff, zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP), in glatten Gefäßmuskelnzellen bei chronisch-hämolytischer Anämie nicht effektiv aktiviert (Reiter et al. 2002), wodurch eine Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße begünstigt wird.

11.4.5 Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

Unmittelbar vor der Geburt sind pulmonaler und systemischer Blutdruck bei Werten von ca. 70/40 mmHg und einem Mitteldruck von 50 mmHg annähernd gleich. Nach der Geburt sinkt der pulmonal arterielle Druck mit Verschluss des Ductus arteriosus und Beginn der Atmung rasch auf etwa die Hälfte des syste-

Übersicht 11.2. Anatomisch-pathophysiologische Klassifikation kongenitaler Herzfehler, die mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie assoziiert sind. (Nach Galiè et al. 2009b).

1. Art

1.1 Einfache prä-trikuspidale Shunts

- 1.1.1 Vorhofseptumdefekt (ASD)
 - 1.1.1.1 Ostium secundum
 - 1.1.1.2 Sinus venosus
 - 1.1.1.3 Ostium primum
- 1.1.2 Totale oder partielle Lungenvenenfehl-mündung

1.2 Einfache post-trikuspidale Shunts

- 1.2.1 Ventrikelseptumdefekt (VSD)
- 1.2.2 Offener Ductus arteriosus

1.3 Kombinierte Shunts

1.4 Komplexe angeborene Herzfehler

- 1.4.1 Kompletter atrioventriculärer Septumdefekt
- 1.4.2 Truncus arteriosus
- 1.4.3 Single ventricle mit unbehindertem pulmonalen Blutfluss
- 1.4.4 Transposition der großen Arterien mit VSD (ohne Pulmonalarterienstenosen) und/oder offenem ductus arteriosus
- 1.4.5 Andere

2. Dimension (bei kombinierten Vitien für jeden Defekt zu spezifizieren)

2.1 Häodynamisch (Qp/Qs)*

- 2.1.1 Restriktiv (Druckgradient über dem Defekt)
- 2.1.2 Nicht-restriktiv

2.2 Anatomisch

- 2.2.1 Klein bis moderat (ASD \leq 2,0 cm und VSD \leq 1,0 cm)
- 2.2.2 Groß (ASD > 2,0 cm und VSD > 1,0 cm)

3. Richtung des Shuntflusses

- 3.1 Vorwiegend Links-rechts
- 3.2 Vorwiegend Rechts-links
- 3.3 Bidirektional

4. Assoziierte kardiale und nichtkardiale Fehlbildungen

5. Korrekturstatus

- 5.1 Nicht operiert
- 5.2 Palliativ operiert (Art der Operation/en, Alter bei Operation)
- 5.3 Korrigiert (Art der Operation/en, Alter bei Operation)

* Verhältnis des pulmonalen (Qp) zum systemischen (Qs) Blutfluss.

mischen Druckniveaus und fällt in den darauf folgenden Wochen allmählich auf Werte wie bei Erwachsenen (Harris et al. 1986). Bei einigen Neugeborenen findet dieser Abfall der physiologischen fetalen pulmonalen Druckerhöhung jedoch nicht statt, was meist Resultat einer Entwicklungsanomalie oder einer dauerhaften Tonussteigerung des pulmonal vaskulären Systems ist. Bei betroffenen Kindern kann die persistierende pulmonale Hypertonie bedrohliche Ausmaße annehmen und zum Rechtsherzversagen führen. Chirurgische Eingriffe oder überbrückende Maß-

nahmen, wie etwa Inhalation von Stickoxid (NO) oder extrakorporale Membranoxygenierung, können bei der Behandlung dieser pulmonal vaskulären Anomalie behilflich sein (Kinsella et al. 1995). Die Prognose ist jedoch meist schlecht.

11.5 Pulmonale Hypertonie – Klinisches Erscheinungsbild

11.5.1 Symptomatik

Übersicht 11.3. Klinische Symptome der pulmonal arteriellen Hypertonie

- Dyspnoe
- Müdigkeit
- Schwindel
- Synkopen
- Thoraxschmerz
- Palpitationen
- Orthopnoe
- Husten
- Heiserkeit

Die klinischen Symptome der pulmonalen Hypertonie sind unspezifischer Natur (Übersicht 11.3). Zudem beginnt die Erkrankung meist schleichend. Initiale Beschwerden – insbesondere schnelle Ermüdbarkeit und Dyspnoe – werden häufig als Ausdruck einer körperlichen Dekonditionierung fehlgedeutet, wenn nicht konkrete Verdachtsmomente hinsichtlich einer pulmonalen Hypertonie bestehen. Die pulmonale Hypertonie wird daher häufig erst mit einer Verzögerung von einigen Monaten bis Jahren diagnostiziert, nicht selten unterbleibt die Diagnosestellung gänzlich. Zu den **Symptomen**, die auf eine pulmonale Hypertonie hinweisen können, gehören

- Belastungsdyspnoe,
- Abnahme der körperlichen Belastbarkeit,
- Müdigkeit,
- körperliche Schwäche,
- Angina pectoris,
- Synkopen,
- periphere Ödeme und
- abdominelles Spannungsgefühl.

In seltenen Fällen kann es aufgrund einer Kompression des linken Nervus recurrens durch eine vergrößerte Pulmonalarterie zu Heiserkeit kommen. Mit fortschreitender Erkrankung beeinträchtigen die genannten Beschwerden zunehmend die normalen Alltagsaktivitäten. Im Laufe der Zeit entwickelt sich meist eine manifeste Rechtsherzinsuffizienz. Die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit (Schweregrad) wird nach der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) semiquantitativ erfasst (WHO-Grad I–IV; ■ Tab. 11.5).

11.5.2 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung können auskultatorisch eine prominente Pulmonaliskomponente des 2. Herztons (P_2), ein pansystolisches Geräusch bei einer Trikuspidalklappeninsuffizienz oder ein Diastolikum bei einer Pulmonalklappeninsuffizienz auffallen. Auch hört man als Folge der rechtsventrikulären Hypertrophie am unteren Sternalrand oft einen vierten Herzton.

■ **Tab. 11.5.** WHO-Klassifikation der klinischen Symptomatik von Patienten mit pulmonaler Hypertonie. (In Anlehnung an die NYHA-Klassifikation der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz)

WHO/NYHA-Klasse	Symptomatik
I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen (asymptomatisch)
II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen
IV	Unfähigkeit, irgendwelche körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Darüber hinaus können sich bei fortgeschrittener Erkrankung Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie, hepatojugulärer Reflux, Aszites) zeigen. Im Rahmen der Evaluation der Patienten sollte sowohl bei den anamnestischen Angaben als auch bei den körperlichen Untersuchungsbefunden auf weitere Hinweise und Symptome geachtet werden (z. B. Medikamentenanamnese, Orthopnoe, Nykturie, Raynaud-Phänomen, Arthralgien, Schnarchen, Schlafapnoesyndrom), da diese bereits wichtige Hinweise auf Grunderkrankungen, die als Ursache für eine PH bzw. PAH in Frage kommen, geben können.

11.5.3 Natürlicher Verlauf

Unbehandelt geht die pulmonale Hypertonie unabhängig von der Ätiologie mit einer schlechten Prognose einher. Dies gilt sowohl für die (idiopathische) pulmonal arterielle Hypertonie als auch für andere Formen des Lungenhochdrucks, etwa bei diastolischer/systolischer Linksherzinsuffizienz, chronischen Lungenerkrankungen (COPD, Lungenfibrose) oder chronisch-thromboembolischer Erkrankung. Die Prognose ist dabei mit dem klinischen Schweregrad assoziiert. Bei Patienten mit IPAH betrug die mediane Überlebenszeit vor der Ära gezielter PAH-Medikamente im Stadium WHO-IV 6 Monate, im Stadium WHO-III 2 bis 2,5 Jahre und im Stadium WHO-I oder -II ca. 6 Jahre (D'Alonzo et al. 1991). Im Endstadium der Erkrankung versterben die Patienten meist an therapierefraktärem Rechtsherzversagen; weitaus seltener kommt es zum plötzlichen Herztod. Lässt sich der pulmonal vaskuläre Widerstand durch medikamentöse oder chirurgische Therapiemaßnahmen erfolgreich senken und somit die Rechtsherzfunktion verbessern, so geht dies mit einer erheblichen Verbesserung der Prognose einher. Insgesamt konnte die Prognose von Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie während der letzten Jahre durch die Einführung gezielter PAH-Therapeutika deutlich verbessert werden.

11.6 Diagnostisches Vorgehen bei pulmonaler Hypertonie

Ergibt sich durch den klinischen Befund, die körperliche Untersuchung und unspezifische Untersuchungen wie EKG oder Röntgen-Thorax der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie, so sollte die weitere diagnostische Abklärung anhand eines Algorithmus erfolgen, der sowohl nicht-invasive (z. B. Echokardiographie, Spiroergometrie, Biomarker) als auch invasive Verfahren (Rechtsherzkatheter, ggf. Vasoreagibilitätstest) beinhaltet (Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Diese Maßnahmen dienen der

Diagnosestellung, der klinischen Zuordnung einer pulmonalen Hypertonie sowie der Einschätzung des klinischen und hämodynamischen Schweregrades. Zur Diagnosesicherung einer PAH ist in jedem Fall die Rechtsherzkatheterdiagnostik indiziert.

11.6.1 Diagnostischer Algorithmus

Zur Diagnosesicherung und differenzialdiagnostischen Abklärung bei Patienten mit den Zeichen einer pulmonalen Hypertonie wurde ein diagnostischer Algorithmus entwickelt, der die

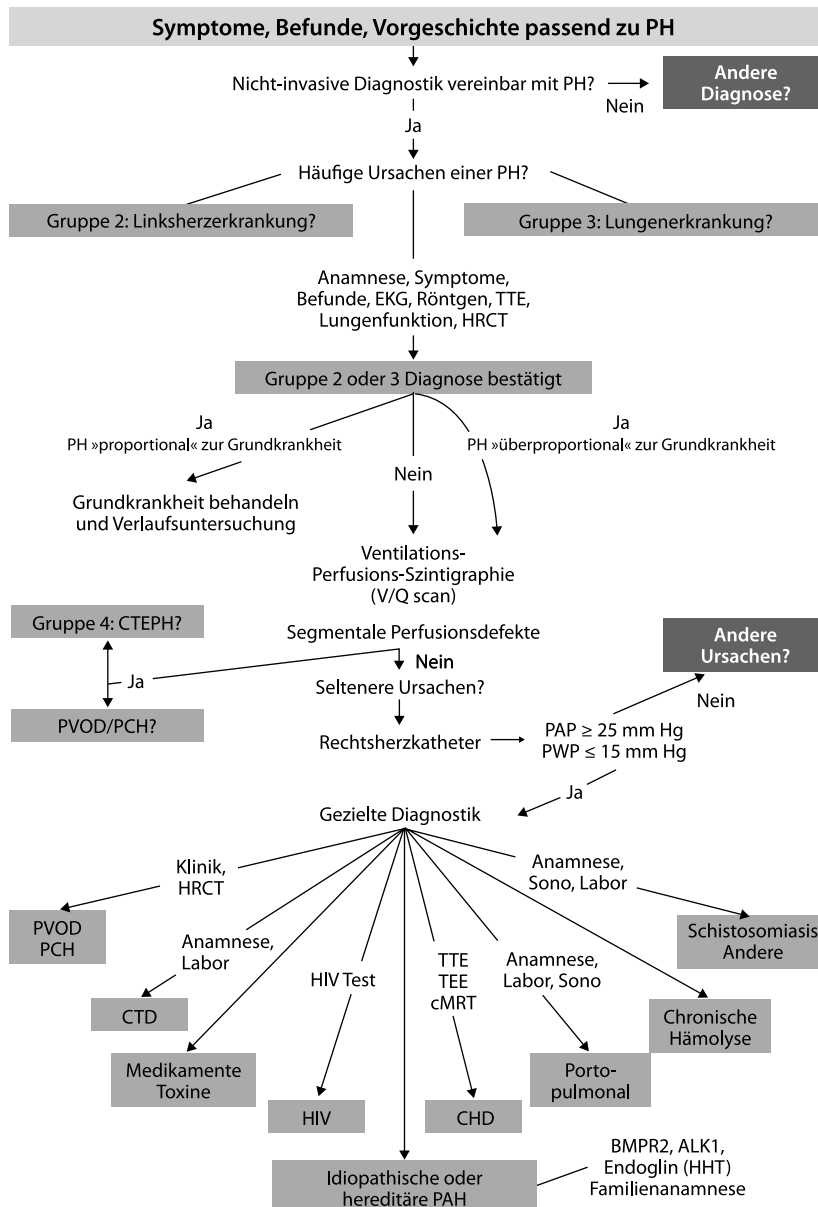


Abb. 11.3. Diagnostischer Algorithmus bei pulmonaler Hypertonie (PH) entsprechend der aktuellen Leitlinien der ESC/ERS. (Nach Galiè et al. 2009b)

TTE transthorakale Echokardiographie; HRCT hochauflösendes CT; V/Q-Scan: Ventilations-/Perfusionszintigraphie; PAP_m mittlerer pulmonal arterieller Druck; PWP pulmonal kapillärer Verschlussdruck; CTEPH chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PVOD pulmonale

veno-okklusive Erkrankung; PCH pulmonal kapilläre Hämangiomatose; CTD Bindegewebserkrankung (»connective tissue disease«); CHD angeborene Herzfehler (»congenital heart disease«); TEE transösophageale Echokardiographie; cMRT kardiale Kernspintomographie; Sono, Sonographie Abdomen; ALK-1: »activin-receptor-like kinase«; BMPR2 »bone morphogenetic protein receptor 2«; HHT hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler)

Häufigkeit bzw. Wahrscheinlichkeit der unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie berücksichtigt (Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Das diagnostische Vorgehen zieht zunächst die häufigen Formen in Betracht (Gruppe 2: PH bei Linksherzerkrankungen; Gruppe 3: PH bei Lungenerkrankungen), anschließend wird eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH; Gruppe 4) identifiziert oder konsequent ausgeschlossen. Erst nach Ausschluss aller genannten Formen werden die verschiedenen Subtypen der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH; Gruppe 1) abgeklärt (■ Abb. 11.3).

11.6.2 Spezielle Untersuchungsmethoden

Thoraxröntgen

Die Veränderungen im Thoraxröntgenbild sind abhängig von Dauer und Ätiologie der pulmonalen Hypertonie. In der Übersichtsaufnahme kann eine Vergrößerung der rechtsseitigen Herzhöhlen (Verbreiterung des kardialen Transversaldurchmessers, verlängerte sternale Kontaktfläche im Seitenbild) auf eine chronische Rechtsherzbelastung hindeuten. Darüber hinaus weisen ein dilatiertes Pulmonalissegment und dilatierte zentrale Pulmonalarterien (insbesondere ein vergrößerter Durchmesser der rechts absteigenden Pulmonalarterie) sowie eine Gefäßrarefizierung im peripheren Lungenparenchym auf eine chronische pulmonale Hypertonie hin (■ Abb. 11.4). Obgleich das Thoraxröntgenbild zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 90% der PAH-Patienten pathologisch ist, schließt ein normales Röntgenbild eine pulmonale Hypertonie nicht aus.

Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm hat eine relativ hohe Spezifität, aber nur geringe Sensitivität für die Detektion von Rechtsherzschädigungen. Bei fortgeschrittener rechtsventrikulärer Belastung



■ **Abb. 11.4.** Thoraxröntgenbefund einer 21-jährigen Patientin mit hereditärer pulmonal arterieller Hypertonie (HPAH). Es zeigt sich eine gering verbreiterte Herzsilhouette und eine Erweiterung des rechten Pulmonalarterienhauptstamms

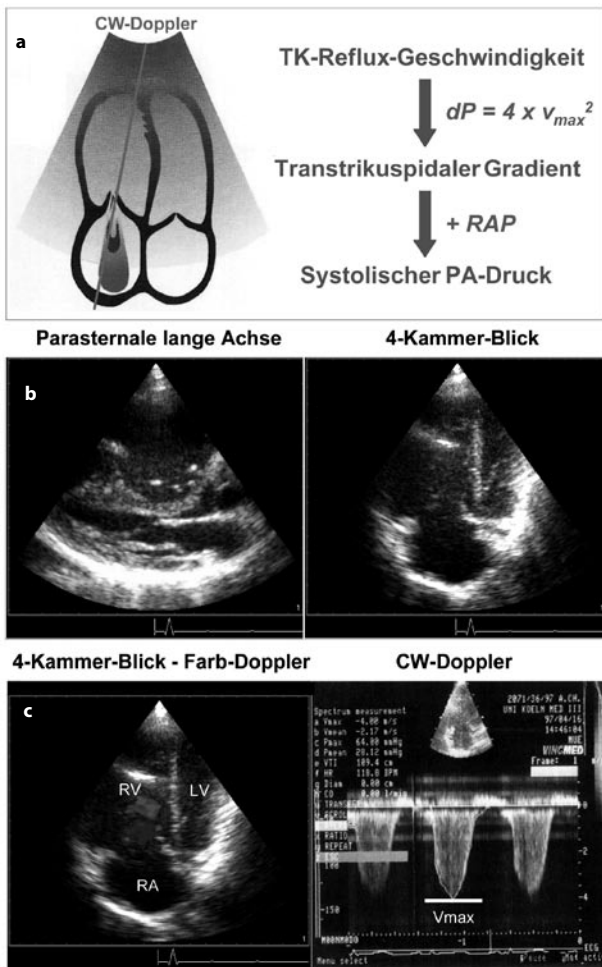
können eine Rechtsverschiebung der Herzachse sowie Zeichen der Rechtsherzhypertrophie vorliegen (Übersicht 11.4). Die Inzidenz supraventrikulärer Tachykardien (Vorhofflimmern/-flattern), die zu einer erheblichen klinischen Verschlechterung bis hin zur Rechtsherzdekompensation führen können, beträgt bei PAH-Patienten ca. 3% pro Jahr (Tongers et al. 2007).

Übersicht 11.4. EKG-Zeichen bei Rechtsherzbelastung und Cor pulmonale

- Sinustachykardie
- Steil- bis Rechtstyp
- Positiver Sokolow-Lyon-Index für RV-Hypertrophie
- P-pulmonale / P-dextroatriale
- $S_I/S_{II}/S_{III}$ -Typ, S_IQ_{III} -Typ
- Inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock
- Rechts-präkordiale Repolarisationsstörungen

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie stellt bei der Mehrzahl der Patienten eine gute nichtinvasive Methode zur initialen Diagnostik und Verlaufskontrolle bei pulmonaler Hypertonie dar. Die quantitative Vermessung der rechten Herzabschnitte erfolgt nach den Empfehlungen der *American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography* (Lang et al. 2005; Rudski et al. 2010). Bei vergrößerten Herzhöhlen muss an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden (■ Abb. 11.5). In der Regel liegt bei pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzbelastung eine begleitende Trikuspidalklappeninsuffizienz vor. Diese ermöglicht die Doppler-echokardiographische Messung der maximalen Geschwindigkeit (V_{max}) des Regurgitationsjets. Der systolische rechtsventrikuläre Druck (RVSP) kann mit Hilfe der vereinfachten *Bernoulli*-Gleichung ($\Delta P = 4 \times V_{max}^2$) aus dem systolischen Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel und Addition des rechtsatrialen Drucks abgeschätzt werden (■ Abb. 11.5). In der Regel (wenn keine Pulmonalstenose bzw. Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstrakts vorliegt) entspricht der RVSP dem systolischen pulmonal arteriellen Druck (PAP_{syst}). Der RVSP eines Gesunden beträgt in Ruhe 28 ± 5 mmHg und steigt bei Belastung nicht signifikant an. Patienten mit milder pulmonaler Hypertonie weisen Ruhewerte zwischen 35–50 mmHg auf, während ein RVSP >50 mmHg auf eine schwere pulmonale Hypertonie hinweist. Indirekte Zeichen der schweren pulmonalen Hypertonie sind eine paradoxe Septumbewegung und als Folge der Rechtsherzbelastung ein verminderter oder fehlender Kollaps der Vena cava inferior. Beträgt der echokardiographisch gemessene $PAP_{syst} >35$ mmHg in Ruhe, so muss beim symptomatischen Patienten an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden (Badesch et al. 2009; Galiè et al. 2009b). Jedoch ist zur Diagnosesicherung und vor Einleitung einer spezifischen Therapie eine invasive Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter zwingend erforderlich. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Validität der Echokardiographie von der Qualität und Erfahrung des Untersuchers abhängt und dass der pulmonal arterielle Druck echokardiographisch sowohl über- als auch unterschätzt werden kann (Fisher et al. 2009). Wird ein erhöhter RVSP gemessen, so muss mittels Echokardiographie differenzialdiagnostisch nach kardialen Ursachen einer pulmonalen Hypertonie wie Erkrankungen des linken Herzens, intrakardialen



■ **Abb. 11.5.** Transthorakale Echokardiographie. (A) Bestimmung des systolischen pulmonal arteriellen Druckes (PAPs) anhand des CW-Doppler-Signals bei Trikuspidalklappeninsuffizienz. (B) Vergrößerte rechte Herzhöhlen in der parasternalen langen Achse (*links*) und im apikalen 4-Kammer-Blick (*rechts*). (C) Mittels CW-Doppler-Echokardiographie wird der systolische rechtsventrikuläre Druck (RVSP) abgeschätzt, der dem PAPs entspricht und als Summe aus transtrikuspidalem Druckgradienten und rechtsatrialem Druck ermittelt wird

Shunts oder anderen kongenitalen Anomalien (ggf. auch mittels transösophagealer Echokardiographie) gesucht werden.

Zur Einschätzung des Schweregrades der Rechtsherzinsuffizienz sowie der Therapieeffizienz behandelter Patienten ist im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen die Messung indirekter Parameter der rechtsventrikulären Funktion wie Tei-Index und »Tricuspid anular plane systolic excursion« (TAPSE) hilfreich (Yeo et al. 1998; Forfia et al. 2006). Zusammen mit der Fläche des rechten Vorhofs und dem Vorhandensein und der Größe eines Perikardergusses sind Tei-Index und TAPSE prognostisch bedeutsame Parameter bei Patienten mit PAH, während der RVSP nicht mit dem Überleben korreliert (Raymond et al. 2002; Forfia et al. 2006).

Lungenfunktionsuntersuchung und Blutgasanalyse

Mit Hilfe der Lungenfunktionsdiagnostik lassen sich obstruktive oder restriktive Ventilationsstörungen als Ursache einer pulmonalen Hypertonie zuverlässig detektieren. Jedoch lässt sich auch

bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie meist eine leichtgradige kombinierte Ventilationsstörung sowie eine eingeschränkte Diffusionskapazität (DLCO) finden. Andererseits können die spirometrischen Parameter und auch die DLCO selbst bei schwerer pulmonal arterieller Hypertonie normal sein. In der *Blutgasanalyse* zeigt sich bei der PAH meist eine moderate Hypoxämie, der pCO_2 ist aufgrund der Hyperventilation praktisch immer erniedrigt (Hoepfer et al. 2007).

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie leistet einen wichtigen Beitrag in der Frühdiagnostik, der Einschätzung des Schweregrades und der Verlaufskontrolle bei pulmonaler Hypertonie und resultierender Rechtsherzinsuffizienz. Die Beobachtung des Gasaustausches unter körperlicher Belastung eröffnet die Möglichkeit, eine chronische Rechtsherzbelastung bereits in milden oder latenten Stadien zu erkennen (Yasunobu et al. 2005). Darüber hinaus kann mittels Spiroergometrie zwischen verschiedenen Ursachen einer kardiopulmonalen Leistungseinschränkung (z. B. Herzinsuffizienz, COPD, pulmonal vaskuläre Erkrankungen) differenziert werden (Wasserman et al. 2004). Die wichtigsten Parameter, die für die Evaluation der pulmonalen Hypertonie Bedeutung haben, sind maximale Sauerstoffaufnahme (peak- VO_2) sowie ventilatorisches Äquivalent für CO_2 (VE/VCO_2) und endexpiratorischer CO_2 -Partialdruck ($PETCO_2$), jeweils an der anaeroben Schwelle.

Computertomographie

Die hoch auflösende Computertomographie stellt die akkurateste nicht-invasive Methode zur Diagnose eines Lungenemphysems und von interstitiellen Lungenerkrankungen (Lungenfibrose) als mögliche Ursache einer pulmonalen Hypertonie dar. Zudem kann sie Hinweise auf das Vorliegen einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung (PVOD) geben. Die Kontrastmittelgestützte Computertomographie (Angio-CT) ist eine Methodik, mit der Thromboembolien sowohl in den zentralen als auch peripheren Abschnitten der Pulmonalarterien bis in die Subsegmentebene als Kontrastmittelaussparungen und Gefäßabbrüche nachweisbar sind. Bei Patienten mit Lungenhochdruck ist die Angio-CT zum Nachweis oder Ausschluss chronischer Lungenembolien bei chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) von Bedeutung.

Ventilations-Perfusions-Szintigraphie

Zum Nachweis oder Ausschluss chronisch-rezidivierender Lungenembolien wird bei Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie neben der Angio-CT insbesondere die Perfusions-/Ventilations-Szintigraphie der Lunge empfohlen (Badesch et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b), die bei jeder schweren pulmonalen Hypertonie Bestandteil der initialen Diagnostik sein sollte. Bei akuten und chronischen Lungenembolien zeigen sich typischerweise segmentale Perfusionsausfälle bei erhaltener Ventilation (»Mismatch«). Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ist der Angio-CT hinsichtlich der Detektion einer CTEPH überlegen (Tunariu et al. 2007), eine normale Perfusions-szintigraphie schließt eine CTEPH mit hinreichender Sicherheit aus. Bei zweifelhaften Szintigraphiebefunden sollte zusätzlich eine Angiographie durchgeführt werden.

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist aufgrund ihrer guten Bildauflösung und der fehlenden Strahlenbelastung als

nicht-invasive Methode zur Beurteilung der rechtsventrikulären Wanddicke und Kontraktilität besonders geeignet. Vor allem für die rechtsventrikuläre Funktionsbeurteilung gewinnt die MRT bei Patienten mit PAH zunehmend an Bedeutung (Vonk-Noordergraf et al. 2007).

Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalisangiographie kann Gefäßverschlüsse, umspülte Thromben und eine verminderte oder aufgehobene pulmonale Perfusion zuverlässig darstellen. Sie ist bei unklaren und diskrepanten nicht-invasiven Befunden zum Nachweis bzw. Ausschluss pulmonaler Thromboembolien sowie vor einer geplanten chirurgischen Thrombendarterektomie indiziert.

Lungenbiopsie

Die Gewinnung einer Lungenbiopsie durch eine offene Thorakotomie oder eine Thorakoskopie ist zur ätiologischen Klärung einer pulmonalen Hypertonie nur selten hilfreich und kann z. B. bei Verdacht auf eine pulmonale Vaskulitis oder eine pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) erwogen werden. Jedoch gefährdet die Maßnahme diese hämodynamisch beeinträchtigten Patienten in beträchtlichem Maße, so dass die Indikationsstellung äußerst streng erfolgen muss.

Biomarker

Es existieren keine Laborparameter, die spezifisch auf eine PAH bzw. Rechtsherzinsuffizienz hinweisen. Jedoch kann die Bestimmung gezielter, prognostisch relevanter Laborparameter, welche das Ausmaß einer Rechtsherzbelastung anzeigen können, wie B-type Natriuretic Peptide (BNP) bzw. N-terminales Pro-BNP (NTproBNP) und kardiales Troponin T, sowohl im Rahmen der initialen Diagnostik als auch zur Beurteilung des Therapieeffektes hilfreich sein (Fijalkowska & Torbicki 2007). Sowohl BNP- als auch NTproBNP-Spiegel korrelieren bei Patienten mit PAH mit dem Überleben und können daher zur Identifizierung besonders gefährdeter Patienten sowie zum Monitoring der Behandlungseffizienz eingesetzt werden. Im Rahmen der venösen Druckerhöhung kann es zudem zur Stauungsproteinurie und Erhöhung der Leberenzyme kommen.

■ **Abb. 11.6.** Mittels Rechtsherzkatheter ermittelte hämodynamische Parameter bei einem Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. *Links:* Pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCWP) <15 mmHg. *Rechts:* Der systolische pulmonal arterielle Druck (PAPs) ist mit ca. 100 mmHg deutlich erhöht, ebenso ist der pulmonal arterielle Mitteldruck (PAP_m) mit 52 mmHg deutlich erhöht

Rechtsherzkatheter

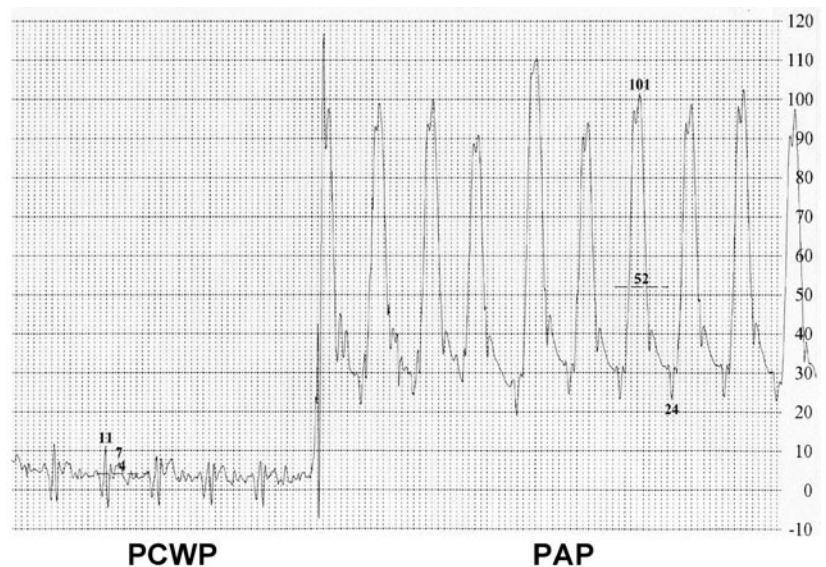
Die Rechtsherzkatheter-Untersuchung ist zur Bestätigung der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie, zur Abklärung der Ätiologie sowie zur Einschätzung des Schweregrades indiziert (Badesch et al. 2009; Galié et al. 2009b; Hoeper et al. 2010b). Diese invasive Untersuchung ermöglicht die direkte Messung der hämodynamischen Parameter im kleinen Kreislauf. Mittels Swan Ganz-Katheter kann neben dem pulmonal arteriellen Druck auch der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden, der eine Aussage über den linksventrikulären Füllungsdruck erlaubt (■ Abb. 11.6). Dies ermöglicht die Differenzierung zwischen prä- und postkapillärer pulmonaler Hypertonie. Zusätzlich können wichtige Erkenntnisse über den Funktionszustand des rechten Herzens gewonnen werden. Übersicht 11.5 gibt einen Überblick über die obligat zu messenden Parameter. Die pulmonale Hypertonie ist definiert als Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonal arteriellen Mitteldrucks (PAP_m) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe, bei normalem oder vermindertem Herzzeitvolumen. Bei der präkapillären pulmonalen Hypertonie beträgt der PCWP ≤ 15 mmHg (■ Tab. 11.2), der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) ist meist auf >3 Wood-Einheiten erhöht (Badesch et al. 2009; Galié et al. 2009b; Hoeper et al. 2010). Eine Erhöhung des PCWP resultiert meist aus dem Vorhandensein einer Linksherzerkrankung mit konsekutiver pulmonaler Stauung (*pulmonal venöse Hypertonie*). Die wichtigsten **invasiv ermittelten Parameter, die mit der Überlebensrate korrelieren**, sind

- rechtsatrialer Druck (RAP),
- Herzzeitvolumen (HZV) und
- gemischt-venöse Sauerstoffsättigung.

Eine zusätzliche Linksherzkatheter-Untersuchung mit Koronarangiographie ist bei Verdacht auf eine relevante koronare Herzkrankung durchzuführen.

Vasoreagibilitätstest

Der Vasoreagibilitätstest dient der Identifizierung von Patienten, die von einer dauerhaften Therapie mit hoch dosierten Kalziumantagonisten profitieren können. Er wird bei allen Patienten empfohlen, bei denen eine PAH im Rahmen der Rechtsherzkatheter-Untersuchung diagnostiziert oder bestätigt wird. Eine akute Vaso-



Übersicht 11.5. Parameter, die im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung obligat gemessen werden müssen.

- Pulmonal arterieller Druck (PAP) (systolisch, diastolisch, Mitteldruck)
- Pulmonal kapillärer Verschlussdruck (PCWP)
- Rechtsventrikulärer Druck (RVP)
- Rechsatrialer Druck (RAP)
- Transpulmonaler Gradient (TPG)
- Herzzeitvolumen (HZV); Bestimmung nach Fick'schem Prinzip oder per Thermodilution
- Oxymetrie: O₂-Sättigungen systemisch arteriell, pulmonal arteriell, Vena cava superior
- Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)

reagibilitätstestung sollte nur mit sicheren, potenten und kurz wirksamen pulmonalen Vasodilatoren durchgeführt werden. Als solche werden insbesondere inhalatives NO (10–20 ppm über 5–10 min) oder inhalatives Iloprost (5 µg über 5–10 min) empfohlen (Badesch et al. 2009; Galiè et al. 2009; Jing et al. 2009; Hoepfer et al. 2010b). Darüber hinaus werden auch intravenöse Prostanoiden (Epoprostenol) oder intravenöses Adenosin eingesetzt.

Definition

Ein positiver Vasoreagibilitätstest ist definiert als Abfall des pulmonal arteriellen Mitteldrucks um mindestens 10 mmHg auf unter 40 mmHg, bei gleichbleibendem oder ansteigendem Herzzeitvolumen.

Nur Patienten, die diese Responder-Kriterien erfüllen, kommen als Kandidaten für eine Langzeittherapie mit oralen Kalziumantagonisten in Frage. Bei der Durchführung des Tests muss beachtet werden, dass nur ein kleiner Teil (ca. 5–7%) der Patienten mit IPAH/HPAH oder Appetitzügler-induzierter PAH dauerhaft von einer Therapie mit Kalziumantagonisten profitiert (Sitbon et al. 2005), während bei allen anderen Formen der PAH kein therapeutischer Effekt gezeigt wurde.

11.7 Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie

Für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie haben sich die Behandlungsmöglichkeiten während der letzten Jahre deutlich verbessert. Vor Einleitung einer gezielten spezifischen Therapie muss jedoch bei jedem Patienten eine differenzierte Diagnostik mit ätiologischer Zuordnung bzw. Klassifikation erfolgen (■ Tab. 11.1). Die Therapie der *pulmonal arteriellen Hypertonie* kann in supportive Maßnahmen (symptomatische Therapie der Rechtsherzinsuffizienz mit Diuretika, chronische Sauerstofftherapie, Antikoagulation) und die gezielte Behandlung mit pulmonalen Vasodilanzien unterteilt werden. Neue Therapieansätze zielen auch auf eine Rückführung des pulmonalen Gefäßmodellings ab (»Reverse Remodeling«) (Rosenkranz 2007). Darüber hinaus können in schweren Fällen Atrioseptostomie und Lungentrans-

plantation sowie bei CTEPH speziell die pulmonale Enderarteriektomie (PEA) als chirurgische Verfahren indiziert sein. Je nach dem Schweregrad der PAH werden im Rahmen eines Therapiealgorithmus spezifische Behandlungsempfehlungen gegeben (Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b; Ghofrani et al. 2010a; ■ Abb. 11.7). Wichtige **Therapieziele** sind:

1. Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität (bedingt durch Anstieg des Herzzeitvolumens und Verbesserung der Sauerstoffzufuhr peripherer Organe und Gewebe);
2. Verminderung der pulmonal arteriellen Hypertonie und Regression der rechtsventrikulären Hypertrophie und/oder Dilatation;
3. Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstands (PVR).

Bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie (»Non-PAH PH«; ■ Tab. 11.1, Gruppen 2–5) ist primär eine optimale Behandlung der Grunderkrankung anzustreben.

11.7.1 Basistherapie und supportive Maßnahmen

Antikoagulation

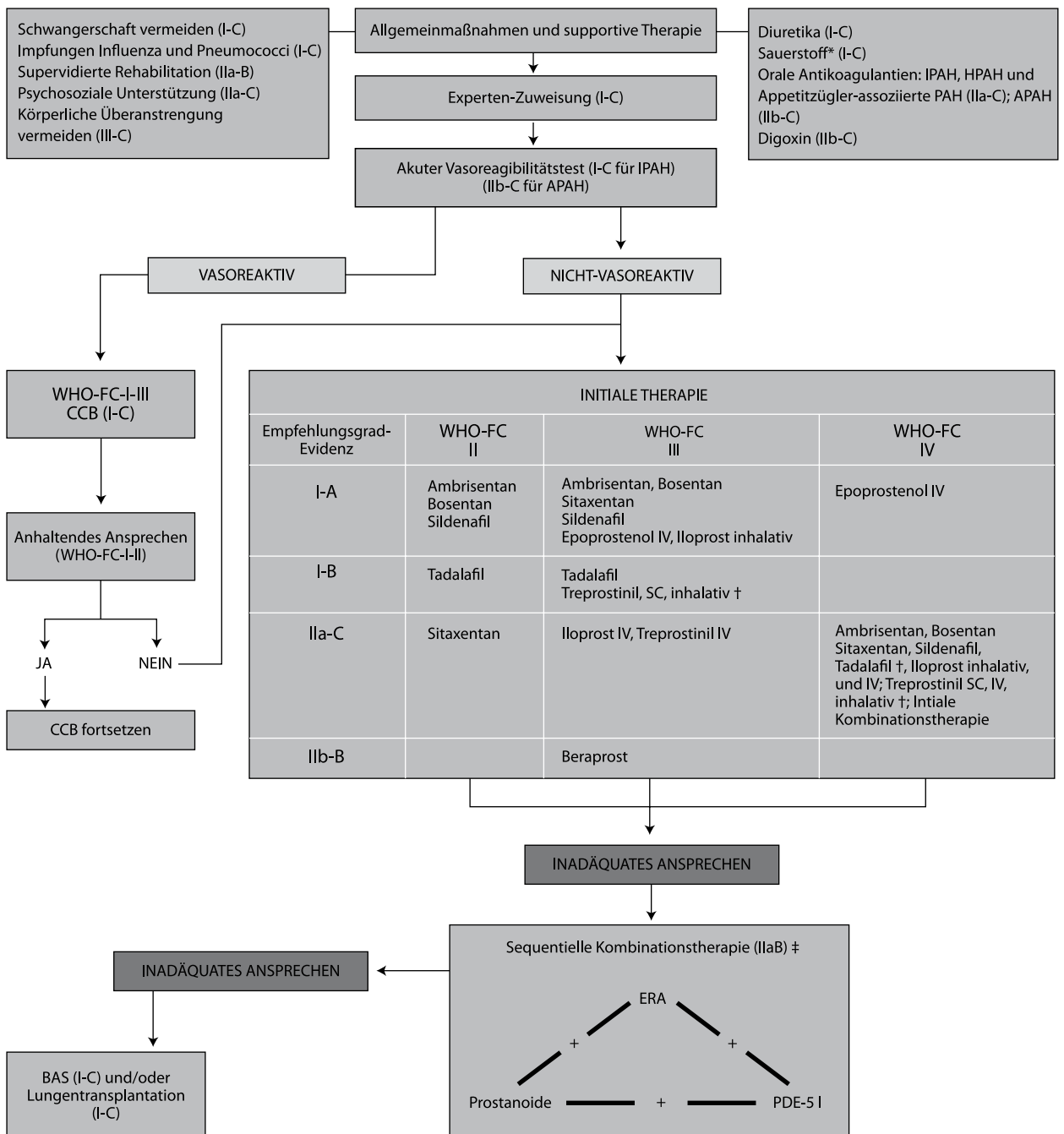
Für die meisten Formen der PAH sowie für die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) wird eine lebenslange therapeutische Antikoagulation empfohlen (Barst et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Die Empfehlung basiert zum einen auf der Tatsache, dass sich bei Patienten mit IPAH autoptisch mit hoher Prävalenz ante mortem entstandene thrombotische Läsionen in den kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen nachweisen lassen. Zum anderen wurde für Patienten mit IPAH, HPAH sowie Appetitzügler-assoziiertes PAH in retrospektiven Analysen die Wirksamkeit einer therapeutischen Antikoagulation hinsichtlich einer Verbesserung des Langzeit-Überlebens gezeigt (Frank et al. 1997; Fuster et al. 1984; Rich et al. 1992). Die »International normalized ratio« (INR) sollte auf Werte zwischen 2,0 und 3,0 eingestellt werden (Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Bei Eisenmenger-Syndrom und portopulmonaler Hypertonie kann die Antikoagulation aufgrund einer erhöhten Blutungsgefährdung nicht allgemein empfohlen werden.

Diuretika

Die Rechtsherzinsuffizienz führt meist zu Flüssigkeitsretention mit Erhöhung des zentralvenösen Drucks, Leberstauung, Aszites und peripheren Ödemen. Sie stellt daher unabhängig von der Ätiologie eine Indikation für die medikamentöse Therapie mit Diuretika dar, welche der Reduktion von Ödemen, Aszites oder einer Leberstauung dient. Die Auswahl der einzelnen Präparate bzw. Substanzklassen hängt von der individuellen Ansprechbarkeit und von den Erfahrungen des behandelnden Arztes ab, die Dosierung richtet sich nach der Klinik. Bei Patienten mit PAH muss die Therapie vorsichtig eingeleitet werden, um eine zu starke Reduktion der rechtsventrikulären Füllung und somit möglicherweise eine Abnahme des Herzzeitvolumens zu vermeiden. Zur optimierten Therapiesteuerung sind tägliche Gewichtskontrollen zu empfehlen.

Chronische Sauerstofftherapie

Eine Langzeit-Sauerstoffbehandlung kann bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und chronisch-obstruktiver Bronchopneu-



■ **Abb. 11.7.** Evidenz-basierter Therapie-Algorithmus für Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (Gruppe 1) entsprechend der aktuellen Leitlinien der ESC/ERS (Galiè et al. 2009b)

* Ziel ist eine O₂-Sättigung ≥92%; † Im Zulassungsverfahren; ‡ IIa-C für die funktionelle Klasse II.

IPAH idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie; APAH assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie; CCB Kalziumkanalblocker, BAS Ballon-Atrioseptostomie

mopathie die klinische Symptomatik lindern und die Letalität reduzieren. Die chronische Sauerstofftherapie (>15 Std./Tag) ist indiziert, wenn der Sauerstoffpartialdruck in Ruhe <60 mmHg beträgt und ein Cor pulmonale vorliegt. Darüber hinaus können nächtliche Entsättigungen auf <85% eine eigenständige Indikation für eine nächtliche Sauerstofftherapie darstellen. Bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom besteht im Allgemeinen keine Indikation für eine chronische Sauerstofftherapie.

11.7.2 Gezielte medikamentöse Therapie der PAH

Mit Prostazyklin-Analoga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und Phosphodiesterase 5-Inhibitoren stehen mittlerweile drei Substanzklassen zur medikamentösen Behandlung der PAH zur Verfügung. Eine aktuelle Metaanalyse belegt, dass durch diese gezielten PAH-Therapien bereits innerhalb kurzer Beobachtungs-

zeiträume eine Verbesserung der Überlebensrate erzielt werden kann (Galiè et al. 2009c). Dennoch weisen viele Patienten weiterhin eine erhebliche klinische Symptomatik und eine deutlich eingeschränkte Lebenserwartung auf. Bei ausgewählten Patienten, die im Rahmen der invasiven Diagnostik eine positive Reagibilität der Lungengefäße aufweisen, ist ein Therapieversuch mit hochdosierten Kalzium-Antagonisten indiziert.

Prostazyklin-Analoga

Prostazyklin führt durch die Adenylatzyklase-abhängige Bildung von cAMP zu einer pulmonalen Vasodilatation. Darüber hinaus hemmt es die Thrombozytenaggregation und die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Da endogenes Prostazyklin sehr instabil ist, wurden für die medikamentöse Therapie der PAH verschiedene Prostazyklin-Analoga entwickelt. Epoprostenol (Flolan®) ist in den USA und einigen europäischen Ländern (nicht in Deutschland) für die Therapie der PAH zugelassen und gehört in einigen Ländern zur Standardtherapie der schweren PAH (Badesch et al. 2007; Rosenkranz 2007). Jedoch ist eine kontinuierliche intravenöse Gabe mittels transportabler Pumpensysteme erforderlich. Klinische Studien haben eine Verbesserung der Symptome, der körperlichen Belastbarkeit, der Hämodynamik und des Überlebens gezeigt. In Deutschland wird als Alternative häufig das intravenös applizierbare Iloprost (Ilomedin®) eingesetzt, welches aufgrund seiner größeren Stabilität praktische Vorteile bietet und zudem billiger ist. Eine formale Zulassung für die intravenöse Applikation in der Indikation PAH besteht jedoch nur in wenigen Ländern. Für inhalatives Iloprost (Ventavis®; 2,5–5 µg 6- bis 9 mal täglich) konnte in der AIR-Studie gezeigt werden, dass es bei Patienten mit IPAH bzw. HPAH sowie bei Patienten mit Kollagenose- oder Appetitzügler-assoziiierter PAH die körperliche Leistungsfähigkeit, den Schweregrad der Erkrankung und das ereignisfreie Überleben verbessert (Olschewski et al. 2000; Olschewski et al. 2002). Es ist zur Therapie der IPAH und HPAH im WHO-Stadium III (EMA) bzw. der PAH in den Stadien III und IV (FDA) zugelassen. Der Vorteil der inhalativen Gabe ist die pulmonale und intrapulmonale Selektivität, wodurch das Risiko für ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis sinkt. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Flushsymptomatik und Husten. Eine weitere Alternative ist das länger wirksame Treprostinil (Remodulin®), das kontinuierlich subkutan verabreicht wird. Eine Zulassung besteht in zahlreichen europäischen Ländern für die PAH in den WHO-Stadien III-IV. Nachteil sind lokale Schmerzen an der Injektionsstelle, die zum Therapieabbruch zwingen können.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)

Endothelin ist ein potenter pulmonaler Vasokonstriktor, der zusätzlich auch mitogene Eigenschaften besitzt. Patienten mit PAH weisen erhöhte zirkulierende Endothelinspiegel auf. Das Ausmaß dieser Erhöhung korreliert mit dem Überleben. Mit dem dualen ERA Bosentan (Tracleer®) und den beiden ET_A-Rezeptor-Subtyp-spezifischen ERAs Sitaxentan (Thelin®) und Ambrisentan (Volibris®) stehen aktuell 3 zugelassene Wirkstoffe aus dieser Substanzklasse zur Verfügung. Für Bosentan wurde in mehreren randomisierten Studien gezeigt, dass es die körperliche Belastbarkeit und den klinischen Schweregrad sowie hämodynamische Parameter verbessert und die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verzögert. Die zulassungsrelevanten Daten beziehen sich auf die idiopathische und hereditäre PAH sowie auf die PAH assoziiert mit Sklerodermie, kongenitalen Vitien mit Eisen-

menger-Syndrom und HIV (Badesch et al. 2007; Barst et al. 2009; Galiè et al. 2009b). Die Therapie wird mit zweimal 62,5 mg pro Tag im ersten Monat begonnen und dann auf zweimal 125 mg pro Tag gesteigert. Mit Sitaxentan (Thelin®, 1-mal 100 mg/Tag) und Ambrisentan (Volibris®, 1-mal 5–10 mg/Tag) stehen zwei weitere ERAs zur Verfügung, die im Gegensatz zu Bosentan selektiv den ET_A-Rezeptor-Subtyp blockieren. Ob die selektive ET_A-Rezeptor-Blockade gegenüber der dualen Blockade Vorteile bietet, kann derzeit nicht sicher beantwortet werden. Die Wirksamkeit bei PAH war in klinischen Studien vergleichbar. Aufgrund neuer Studienergebnisse wird mittlerweile auch für PAH-Patienten im funktionellen Stadium WHO II eine gezielte Therapie empfohlen, und zwar entweder mit ERA oder mit PDE5-Inhibitoren (Barst et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). In der EARLY-Studie, in die ausnahmslos PAH-Patienten im Stadium WHO II eingeschlossen wurden, führte die Behandlung mit Bosentan im Vergleich zu Placebo nach 6 Monaten zu einer signifikanten Abnahme des PVR und zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression (Galiè et al. 2008b). Ebenso zeigten Subgruppenanalysen der ARIES-Studie, dass der primäre Studienendpunkt (Veränderung der 6-min-Gehstrecke nach 12-wöchiger Therapie) durch Ambrisentan auch im funktionellen Stadium WHO II signifikant verbessert wurde (Galiè et al. 2008a). Diese Studienergebnisse haben dazu geführt, dass Ambrisentan und Bosentan nun auch zur Behandlung der PAH im Stadium WHO II zugelassen sind. Da es unter der Therapie mit ERAs zu einem signifikanten Anstieg der Transaminasen kommen kann, müssen für die Dauer der Therapie monatliche Leberwertkontrollen durchgeführt werden.

Phosphodiesterase 5-Inhibitoren

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren) verstärken die Wirkung von Stickoxid (NO) durch Hemmung des Enzyms, das für den Katabolismus von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich ist. Mit Sildenafil (Revatio®) und Tadalafil (Adcirca®) sind derzeit zwei oral verfügbare PDE5-Inhibitoren zur Therapie der PAH zugelassen. Randomisierte Studien wie die SUPER-Studie (Sildenafil) und PHIRST-Studie (Tadalafil) haben gezeigt, dass diese Substanzen bei Patienten mit PAH gegenüber Placebo die Dyspnoe-Symptomatik und Belastungstoleranz sowie die pulmonale Hämodynamik verbessern (Galiè et al. 2005; Galiè et al. 2009a). Die zugelassene Dosierung für Sildenafil beträgt dreimal 20 mg täglich. Langzeitdaten liegen jedoch nur für höhere Dosierungen vor, und unter Experten herrscht Konsens, dass die zugelassene Dosierung für Sildenafil im Laufe der Langzeittherapie von PAH-Patienten manchmal überschritten werden muss (Ghofrani et al. 2010a). Tadalafil besitzt im Vergleich zu Sildenafil eine wesentlich längere Halbwertszeit. Die zugelassene Dosierung beträgt 40 mg einmal täglich. Die Äquivalenzdosen für diese beiden PDE5-Inhibitoren sind nicht bekannt. Subgruppenanalysen belegen, dass Sildenafil und Tadalafil auch bei Patienten im WHO-Stadium II wirksam sind. Dies war die Grundlage für die Empfehlungen der PH-Weltkonferenz in Dana Point und der ESC/ERS-Leitlinien, PDE5-Inhibitoren auch zur Therapie der PAH im Stadium WHO II zu empfehlen (Barst et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Häufigste Nebenwirkungen von PDE5-Inhibitoren sind Kopfschmerzen und Flushsymptomatik. Die gleichzeitige Einnahme mit organischen Nitraten bzw. NO-Donatoren sowie mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist kontraindiziert.

Kombinationstherapie

In den aktuellen Therapieempfehlungen wird der Kombinationstherapie mit den drei genannten Substanzgruppen ein wesentlich höherer Stellenwert eingeräumt, wenn das therapeutische Ansprechen auf eine Monotherapie unzureichend ist (Barst et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Als unzureichend gilt, wenn definierte Prognose-relevante Therapieziele (stabiles klinisches Bild, kompensierte Rechtsherzfunktion) nicht erreicht werden. Die Höhe des pulmonal arteriellen Drucks spielt dabei nur eine untergeordnete Rolle. Die Empfehlungen zur Kombinationstherapie basieren auf Ergebnissen klinischer Studien, die einen zusätzlichen Effekt gezeigt haben. So zeigte die STEP-Studie, dass die additive Gabe von inhalativem Iloprost bei Patienten, die bereits mit Bosentan therapiert waren, einen zusätzlichen Benefit und insbesondere eine Verzögerung der Krankheitsprogression bewirkte (McLaughlin et al. 2006). Ebenso zeigte die PACES-Studie, dass die zusätzliche Therapie mit Sildenafil bei Patienten, die bereits mit intravenösem Epoprostenol behandelt waren, zu einer Verbesserung der Belastungstoleranz, hämodynamischer Parameter und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung führte (Simonneau et al. 2008). Die ESC/ERS-Leitlinien geben mögliche Therapieziele vor (■ Tab. 11.6), die bei Entscheidungen zur Beibehaltung oder Eskalation einer Therapie behilflich sein können. Jedoch müssen diese Therapieziele in Abhängigkeit des Gesamtzustandes, des Vorhandenseins von Begleiterkrankungen sowie des klinischen Verlaufs für jeden Patienten individuell festgelegt werden (Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Unklarheit herrscht derzeit über den Stellenwert unterschiedlicher Kombinationspartner sowie über den geeigneten Zeitpunkt des Beginns einer Kombinationstherapie (initiale versus sequenzielle Kombinationstherapie). Daher können diesbezüglich bisher keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden.

Kalziumantagonisten

Bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie, die im Rahmen des Vasoreagibilitätstests die Responderkriterien erfüllen (s. Vasoreagibilitätstest), ist ein Therapieversuch mit hoch dosierten Kalziumantagonisten indiziert. Patienten, die auf die chro-

nische Therapie ansprechen, zeigen meist eine deutliche Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, die mit einer erheblichen Besserung der klinischen Symptomatik und einem verbesserten Überleben einhergeht (Rich et al. 1992). Jedoch wird ein therapeutischer Effekt nur bei ca. 5% der Patienten mit IPAH und nicht bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie beobachtet (Sitbon et al. 2005). Kalziumantagonisten können gefährlich sein, wenn sie »Non-Respondern« verabreicht werden, da sie zu systemischer Hypotension, Hypoxämie, Tachykardie und Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion führen können. Ihre Anwendung ohne positiven Vasoreagibilitätstest ist daher obsolet. Innerhalb dieser Substanzgruppe haben Amlodipin (15–30 mg/Tag), Diltiazem (360–900 mg/Tag) und Nifedipin (120–240 mg/Tag) als potenzielle pulmonale Vasodilatoren die größte klinische Bedeutung. Präparationen mit retardierter Freisetzung werden bevorzugt, wobei die Dosis bis zur maximal tolerablen Schwelle titriert wird. Ziel ist dabei die Vermeidung unerwünschter systemischer Wirkungen (Hypotension, Kopfschmerzen, Schwindel, Flushsymptomatik). Bei Anwendung hoher Dosierungen ist jedoch äußerste Vorsicht geboten, da z. T. lebensgefährliche Nebenwirkungen ohne Vorwarnung auftreten können.

11.7.3 Neue Entwicklungen

Supervidiertes körperliches Training

Patienten mit pulmonaler Hypertonie sollten unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung körperliche Aktivitäten meiden, die Symptome wie Dyspnoe oder Angina auslösen. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer suffizienten pulmonalen Vasodilatation führt jeder Anstieg des Herzzeitvolumens zu einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Druckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes, was zu einer Rechtsherzdekompensation führen kann. Jedoch lässt sich bei Patienten mit schwerer PAH durch moderates körperliches Training und Atemtraining zusätzlich zur medikamentösen Therapie eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität erzielen (Mereles et al. 2006). Bei diesen Patienten kann im Rahmen von Rehabilitationsprogrammen ein supervidiertes Training erwogen werden.

■ Tab. 11.6. Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten mit PAH. (Nach Galiè et al. 2009b)

Stabil	Prognostische Determinanten	Instabil
Nein	Klinische Zeichen für Rechtsherzversagen	Ja
Keine oder langsam	Progredienz der Erkrankung	Rasch
Nein	Synkopen	Ja
I, II	WHO-Funktionelle Klasse	IV
>400–500 m ^a	6 min Gehstrecke	<300 m
Peak-VO ₂ >15 ml/min/kg	Spiroergometrie	Peak-VO ₂ <12 ml/min/kg
Normal oder nahezu normal	BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel	Stark erhöht und/oder steigend
Kein Perikarderguss, TAPSE ^b >2,0 cm	Echokardiographische Befunde	Kein Perikarderguss, TAPSE <1,5 cm
RAP <8 mmHg und CI >2,5 l/min/m ²	Hämodynamik	RAP >15 mmHg und CI <2,0 l/min/m ²

BNP: Brain natriuretic peptide; CI: Herzindex; Peak-VO₂: Maximale Sauerstoffaufnahme; RAP: rechtsatrialer Druck; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion.

^a Abhängig von zahlreichen Variablen wie Alter, Größe, Trainingszustand, Komorbiditäten.

^b TAPSE und Perikarderguss wurden ausgewählt, da sie in der Mehrzahl der Patienten bestimmbar sind.

Neue medikamentöse Therapieansätze

Derzeit befinden sich eine Reihe weiterer Substanzen in klinischer Erprobung, die in ersten offenen Studien viel versprechende Ergebnisse gezeigt haben. Zu ihnen gehören insbesondere Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und Tyrosinkinase-Inhibitoren. Patienten mit PAH weisen eine verminderte Produktion von endogenem NO auf, das beim Gesunden über eine Erhöhung der cGMP-Spiegel in pulmonalen glatten Gefäßmuskelzellen zu einer pulmonalen Vasodilatation führt. *sGC-Stimulatoren* wirken sowohl unabhängig von NO als auch synergistisch mit endogenem NO (Evgenov et al. 2006; Ghofrani & Grimminger 2009). Eine offene Phase II-Studie zeigte, dass der sGC-Stimulator Riociguat bei Patienten mit PAH und CTEPH eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und der körperlichen Belastungsfähigkeit bewirkte (Ghofrani et al. 2010b). *Tyrosinkinase-Inhibitoren* (z. B. Imatinib, Sunitinib) und *Multi-kinase-Inhibitoren* (Sorafenib, Regorafenib) wirken im Gegensatz zu den anderen Substanzklassen nicht vasodilatierend, sondern rein antiproliferativ. Sie hemmen die Aktivierung von Wachstumsfaktoren-Rezeptoren (z. B. Rezeptor-Tyrosinkinasen), die an der Pathogenese der PAH entscheidend beteiligt sind, da sie das der Erkrankung zugrunde liegende pulmonal-vaskuläre Remodeling induzieren. Insbesondere Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) und Epidermal Growth Factor (EGF) spielen hier eine wichtige Rolle (Schermyly et al. 2005; Perros et al. 2008; Merklinger et al. 2005; Izikki et al. 2009). Erste klinische Erfahrungen deuten auf eine Wirksamkeit von Imatinib im Sinne einer Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik und der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit PAH hin (Ghofrani et al. 2005; ten Freyhaus et al. 2009). Eine aktuelle Phase II-Studie zeigte, dass Imatinib bei einigen Patienten mit PAH und inadäquatem Ansprechen auf etablierte PAH-Therapien wirksam ist (Ghofrani et al. 2010c).

11.7.4 Chirurgische Therapie der PAH

Ballon-Atrioseptostomie (BAS)

Bei Patienten mit schwerer rechtsventrikulärer Druck- und Volumenbelastung, die unter maximaler konservativer Therapie refraktär sind, besteht die Möglichkeit einer Ballon-Atrioseptostomie (BAS) (Sandoval et al. 2001). Das Ziel dieser Therapie, die meist als »Bridging« bis zu einer Lungentransplantation dient, ist eine Dekompression des überlasteten rechten Herzens mit Verbesserung des Herzzeitvolumens durch Schaffung eines interatrialen Rechts-links-Shunts. Die BAS führt kurzfristig zu einer Verbesserung des systemischen Sauerstofftransports, zur Zunahme der körperlichen Belastbarkeit und zur Reduktion der klinischen Symptome der Rechtsherzinsuffizienz (z. B. Synkopen, Aszites). Jedoch führt die Schaffung der interatrialen Verbindung zu einer verstärkten venösen Beimischung im arteriellen Blut, die eine Reduktion der systemischen O₂-Sättigung zur Folge hat. Die peri-interventionelle Letalität dieses Eingriffs ist mit 5–15% hoch. Die BAS ist nur bei Patienten im Stadium WHO IV mit den Zeichen der Rechtsherzdekompensation indiziert, die therapierefraktär bezüglich aller verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen sind, und für die andere Optionen nicht verfügbar sind.

Lungentransplantation

Durch die Anwendung der modernen medikamentösen PAH-Therapien lässt sich bei einem Großteil der Patienten eine langfristige klinische Stabilisierung erzielen. Wenn die pulmonale Hypertonie jedoch trotz medikamentöser Therapie das Stadium der Rechtsherzdekompensation erreicht oder zu erreichen droht, kann bei dann schwerster therapierefraktärer PAH die Indikation zur Lungentransplantation gegeben sein. Dabei hat die ein- oder doppelseitige Lungentransplantation die Herz-Lungen-Transplantation weitgehend ersetzt. Der Mangel an Spenderorganen kann zu erheblichen Verzögerungen führen, so dass die Vorstellung in einem Transplantationszentrum im Zweifel frühzeitig erfolgen sollte. Die hämodynamischen Veränderungen nach Transplantation sind meist drastisch, jedoch birgt die Lungentransplantation bei PAH-Patienten ein beträchtliches Operationsrisiko. Die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation beträgt 55 bzw. 45% (Hertz et al. 2002). Die wichtigsten limitierenden Faktoren sind opportunistische Infektionen, die aufgrund der lebenslangen Immunsuppression drohen, sowie Abstoßungsreaktionen, insbesondere Bronchiolitis obliterans. Da die Langzeitresultate der Transplantation schlechter sind als die der modernen medikamentösen Therapie bei stabil eingestellten Patienten, muss die Indikation zur Transplantation sehr kritisch gestellt werden. Zukünftig dürfte die Notwendigkeit zur Lungentransplantation bei Patienten mit PAH aufgrund der drastischen Verbesserung der medikamentösen Therapie seltener bestehen.

11.8 Andere Formen der pulmonalen Hypertonie

Die pulmonal arterielle Hypertonie muss von anderen Formen der pulmonalen Hypertonie, wie der

- PH bei chronischen Linksherzkrankungen (Gruppe 2),
- PH bei chronischen Lungenerkrankungen (Gruppe 3) oder der
- chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4)

streng abgegrenzt werden (Rich & Rabinovitch 2008; Hoepfer et al. 2009). Bei diesen Formen der PH sind gezielte PAH-Medikamente primär nicht indiziert, vielmehr ist eine bestmögliche Behandlung der Grundkrankheit anzustreben. In Ausnahmefällen kann in spezialisierten Zentren jedoch ein Behandlungsversuch mit PAH-spezifischen Medikamenten erwogen werden.

11.8.1 Pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Linksherzkrankungen

Linksherzkrankungen können durch eine pulmonal venöse Stauung zu einer Erhöhung des pulmonal kapillären Drucks und dadurch sekundär zu einer Erhöhung des pulmonal arteriellen Drucks führen (*pulmonal venöse* oder *postkapilläre* pulmonale Hypertonie) (■ Abb. 11.1). Hierbei muss zwischen systolischen Funktionsstörungen des linken Ventrikels (ischämische [ICM] oder dilatative Kardiomyopathie [DCM]), der diastolischen Herzinsuffizienz bei koronarer Herzkrankheit, hypertensiver Herzerkrankung oder diabetischer Kardiomyopathie und Klappenerkrankungen der Mitral- oder Aortenklappe sowie selteneren Ursachen unterschieden werden (■ Tab. 11.7). Das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie geht bei Patienten mit Linksherz-

Tab. 11.7. Klassifikation der PH bei Linksherzerkrankungen. (Nach Rosenkranz et al. 2010)

Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion (EF ≤ 50%)*

- Ischämische Kardiomyopathie (ICM)
- Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Herzinsuffizienz mit erhaltener LV-Funktion (EF > 50%)*

- Hypertensive Herzerkrankung
- Koronare Herzerkrankung (KHK)
- Diabetische Kardiomyopathie
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Restriktive Kardiomyopathie
- Pericarditis constrictiva

Klappenerkrankungen

- Aortenklappenstenose
- Aortenklappeninsuffizienz
- Mitralklappenstenose
- Mitralklappeninsuffizienz
- Persistierende PH nach korrigiertem Klappenitium

Andere Ursachen

- Vorhofflimmern
- Andere Rhythmusstörungen
- Cor triatriatum
- Myxom oder linksatrialer Thrombus

*anstelle der Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz wird hier gemäß aktueller Empfehlungen und Leitlinien zwischen Herzinsuffizienz mit reduzierter versus erhaltener linksventrikulärer Funktion differenziert; die Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion weist jedoch in aller Regel auch Zeichen der diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels auf. EF = Ejektionsfraktion.

insuffizienz mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose einher (Cappola et al. 2002).

Pathophysiologie und Hämodynamik

Die genannten Erkrankungen gehen mit erhöhten Füllungsdrücken im linken Herzen einher. So sind der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) bzw. der linksatriale Druck (LAP) auf Werte über 15 mmHg erhöht. Diese linkskardiale Druckerhöhung setzt sich zunächst passiv in die Lungenstrombahn fort und führt sekundär zu einer Steigerung des Druckniveaus in der Lungenstrombahn (Abb. 11.1). Der transpulmonale Gradient (Differenz zwischen pulmonal arteriellem Mitteldruck und pulmonal kapillärem Verschlussdruck) ist mit <12 mmHg normal, und der PVR ist nicht erhöht (<3 Wood-Einheiten). Darüber hinaus kann die pulmonale Druckerhöhung durch reaktive Veränderungen der Lungengefäße noch verstärkt werden. Dies kann sowohl durch funktionelle (reaktive Vaskokonstriktion) als auch durch weitgehend irreversible strukturelle Veränderungen der kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen (*pulmonal vaskuläres Remodeling*) bedingt sein (Delgado et al. 2005) und geht mit einer Erhöhung des transpulmonalen Gradienten und des PVR einher (Tab. 11.2). Morphologisch lassen sich dann eine Intimaproliferation und Mediahypertrophie sowohl in pulmonalen Venolen und Venen, als auch in präkapil-

lären Widerstandsgefäßen beobachten. Darüber hinaus kommt es zum Auftreten eines perivaskulären Ödems sowie zur vaskulären und perivaskulären Inflammation und Fibrose.

Diagnostik

Die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen muss von der PAH streng abgegrenzt werden, da hier primär die Therapie der Linksherzerkrankung im Vordergrund steht. Die korrekte Klassifikation bereitet jedoch nicht selten Schwierigkeiten. Während die Erkennung einer systolischen Dysfunktion des linken Ventrikels zumeist keine große Herausforderung darstellt, kann es schwierig sein, eine pulmonale Hypertonie aufgrund einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels von einer PAH zu unterscheiden. Diagnostische Algorithmen können bei der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz und der korrekten ätiologischen Zuordnung einer pulmonalen Hypertonie hilfreich sein (Paulus et al. 2007; Galiè et al. 2009b). Klinisch kann die pulmonal venöse Hypertonie bei Linksherzerkrankungen u.a. durch pulmonal venöse Stauung und Lungenödem imponieren.

Klinische Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion sind

- Alter >65 Jahre,
- arterielle Hypertonie,
- Adipositas,
- metabolisches Syndrom/Diabetes mellitus,
- koronare Herzerkrankung und
- Vorhofflimmern.

In der Echokardiographie lassen sich bei diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels typischerweise ein vergrößerter linker Vorhof, eine linksventrikuläre Hypertrophie, charakteristische Flussprofile über der Mitralklappe und den Lungenvenen sowie charakteristische Veränderungen im Gewebedoppler (E/E') beobachten (Paulus et al. 2007). Zur zuverlässigen Unterscheidung zwischen einer PH bei Linksherzinsuffizienz und einer PAH ist in der Regel eine invasive Diagnostik (Rechtsherzkatheter) erforderlich. Ist der pulmonal kapilläre Verschlussdruck (PCWP) oder der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) auf >15 mmHg erhöht, so liegt eine Linksherzerkrankung mit pulmonal venöser Hypertonie vor. Ein transpulmonaler Gradient >12 mmHg spricht für eine zusätzliche präkapilläre Komponente. Bei diuretisch vorbehandelten Patienten schließt auch ein normaler PCWP eine diastolische Herzinsuffizienz nicht aus. Bei begründetem Verdacht kann eine Volumenbelastung (z. B. 500 ml NaCl 0.9% über 5–10 min) erfolgen, um einen volumeninduzierten Anstieg des PCWP zu provozieren und eine linksventrikuläre Dysfunktion zu demaskieren. Jedoch ist dieser Test bisher nicht hinreichend standardisiert.

Therapie

Für die pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen existiert bisher keine gezielte Therapie. Eine Behandlung mit PAH-spezifischen Medikamenten wird nicht empfohlen, da kein Wirksamkeitsnachweis aus kontrollierten Studien vorliegt. Bei manifester Herzinsuffizienz ist primär eine Therapie der zugrunde liegenden Linksherzerkrankung nach den aktuellen Leitlinien indiziert. Jedoch besteht trotz Leitlinien-gerechter Therapie häufig weiterhin eine pulmonale Hypertonie. In kontrollierten Studien mit PAH-Medikamenten wie Prostazyklin und Bosentan konnte keine Wirksamkeit dieser Substanzen bei Linksherzinsuffizienz nachgewiesen werden (Califf et al. 1997; Packer et al. 2005). Für intravenös appliziertes Prostazyklin zeigte sich in der

Behandlungsgruppe gar eine Übersterblichkeit. Hingegen weisen nicht-kontrollierte Studien auf eine mögliche Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren, insbesondere von Sildenafil, bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und pulmonaler Hypertonie hin. So verbesserte Sildenafil akut die pulmonale Hämodynamik (Abnahme des PVR und PAPm, Zunahme des HZV) und die Sauerstoffaufnahme. Eine dauerhafte Sildenafil-Therapie über bis zu 16 Wochen führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung verschiedener Parameter wie der Belastungsfähigkeit, Atemeffizienz, Endothelfunktion, Lebensqualität und hämodynamischer Parameter (Alaeddini et al. 2004; Lewis et al. 2007a+b; Guazzi et al. 2004; Guazzi et al. 2007).

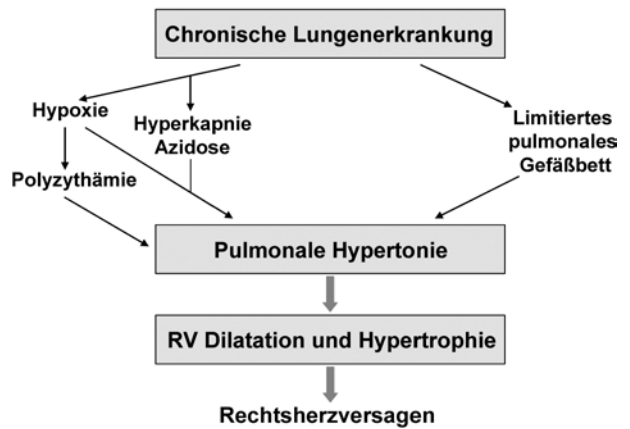
Bisher ist unklar, ob nur Patienten mit erhöhtem TPG oder auch solche mit normalem TPG von einer zusätzlichen Therapie profitieren können. Da Daten zur Langzeitprognose und kontrollierte Studien fehlen, kann der Einsatz von PDE5-Inhibitoren bei pulmonal venöser Hypertonie bisher nicht empfohlen werden. Allenfalls kann in begründeten Ausnahmefällen, in denen eine erhebliche präkapilläre Komponente im Vordergrund der Erkrankung steht, der Einsatz einer PAH-Therapie erwogen werden. Dies setzt jedoch eine umfangreiche Diagnostik inklusive Rechts- und Linksherzkatheterdiagnostik voraus. Die Patienten sollten folgende Kriterien erfüllen (Rosenkranz et al. 2010): (1) invasiv gesicherte PH, die deutlich über das übliche Maß bei Linksherzerkrankungen hinausgeht (deutlich erhöhter TPG bzw. PVR); (2) keine beherrschbare Ursache der Herzinsuffizienz (Koronarstenose, Klappenvitium); (3) leitliniengerechte, evidenzbasierte Herzinsuffizienztherapie über einen ausreichend langen Zeitraum (in der Regel >6 Monate) und unter Anwendung der jeweiligen Ziel dosierungen; (4) Ausschluss anderer Ursachen einer PH und einer CTEPH. Entsprechende Therapieentscheidungen sollten jedoch nur nach umfangreicher Differenzialdiagnostik und ausschließlich an ausgewiesenen PAH-Zentren erfolgen.

11.8.2 Pulmonale Hypertonie in Verbindung mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

Bei chronischen Lungenerkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder der Lungenfibrose lässt sich häufig eine pulmonal vaskuläre Begleiterkrankung beobachten, die jedoch meist eher milde ausgeprägt ist (Behr et al. 2008; Chaouat et al. 2008). Der PAPmean ist in der Regel nicht auf >35 mmHg erhöht, und der PVR weist ebenfalls nur eine moderate Erhöhung auf. Jedoch haben bei solchen Patienten auch milde Formen der pulmonalen Hypertonie eine erhebliche klinische Bedeutung, da sie bereits zu einer deutlichen Verschlechterung der körperlichen Belastbarkeit und des Gasaustausches führen können und mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Eine pulmonale Druck- und Widerstandserhöhung kann bei chronischen Lungenerkrankungen in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung des Lungenparenchyms oder des Tracheobronchialsystems durch verschiedene Mechanismen verursacht werden (■ Abb. 11.8). Hauptfaktoren, die zu einem Anstieg des PAP und PVR führen können, sind perivaskuläre Parenchymveränderungen mit der Folge einer pulmonalen Obstruktion und die hypoxische Vasokonstriktion.

Obstruktive Lungenerkrankungen

Die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), charakterisiert durch chronische Bronchitis und Lungenemphysem,



■ **Abb. 11.8.** Entwicklung einer rechtsventrikulären (RV) Funktionsstörung bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (chronische Bronchitis mit Emphysem, chronisch obstruktive Lungenerkrankung). Die Faktoren auf der linken Seite sind hauptsächlich durch die Bronchitis, die auf der rechten Seite durch das Emphysem verursacht. (Nach Rubin 2008)

führt in fortgeschrittenen Stadien häufig zu einer pulmonalen Hypertonie und einem chronischen Cor pulmonale. Die pulmonale Hypertonie ist jedoch meist nur gering ausgeprägt, was dennoch mit einer eingeschränkten Prognose einhergeht. So weisen lediglich 2,7% der Patienten mit COPD einen pulmonal arteriellen Mitteldruck >40 mmHg auf (Chaouat et al. 2005). In solchen Fällen lassen sich zudem häufig andere Ursachen für eine pulmonale Hypertonie nachweisen, oder es muss an das gemeinsame Vorliegen von COPD und IPAH gedacht werden. Bei ausgeprägter pulmonaler Hypertonie muss die Diagnose durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigt werden, da die diagnostische Zuverlässigkeit der Echokardiographie gerade bei Patienten mit COPD bzw. Lungenemphysem eingeschränkt ist (Arcasoy et al. 2003; Fisher et al. 2007). Die Ursachen der pulmonalen Hypertonie bei COPD sind mannigfaltig: Neben Hypoxie-induzierter pulmonaler Vasokonstriktion, Azidose, Hyperkapnie und mechanischer Lungenüberblähung sind auch strukturelle Veränderungen mit Verlust kleiner Lungengefäße durch eine emphysematöse Zerstörung des Lungengewebes bedeutsam (Chaouat et al. 2008; Hoeper et al. 2009; ■ Abb. 11.8).

Interstitielle Lungenerkrankungen

Bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen ist das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie mit einer schlechten Prognose verbunden. Der PAP ist der wichtigste prognostische Parameter (Lettieri et al. 2006). Interstitielle Lungenerkrankungen sind häufig mit Kollagenosen assoziiert. Darüber hinaus kann auch eine idiopathische oder strahleninduzierte Lungenfibrose vorliegen. Die definitive Diagnose erfordert eine offene Lungenbiopsie, um andere Erkrankungen (z. B. Bronchiolitis obliterans, exogen-allergische Alveolitis, unspezifische interstitielle Pneumonie) ausschließen zu können. Das klinische Bild der interstitiellen Fibrose ist durch einen schleichenden Krankheitsprozess mit allmählich zunehmender Dyspnoe, Tachypnoe sowie Husten geprägt. Normalerweise tritt eine pulmonale Hypertonie in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf, wenn Ruhehypoxämie und -hyperkapnie vorhanden sind (■ Abb. 11.8). Wie bei der COPD lässt sich auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen nur

selten ein pulmonal arterieller Mitteldruck >40 mmHg beobachtet (Behr et al. 2008). Pathogenetisch wirken bei diffusen Fibrosen mehrere Mechanismen zusammen. Dazu gehören der Verlust von Gefäßoberfläche aufgrund der Lungendestruktion, eine Obliteration des pulmonalen Gefäßbettes durch überblähtes Lungengewebe sowie die hypoxische Vasokonstriktion mit der Folge eines Gefäßmodellings.

Schlafapnoesyndrom

Etwa 20% der Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, definiert als wiederholt auftretende Episoden obstruktiver Apnoe und/oder Hypopnoe während des Schlafes zusammen mit Tagesmüdigkeit und veränderter kardiopulmonaler Funktion, weisen eine PAH auf. Diese ist jedoch häufig nur gering ausgeprägt. Meist besteht eine pulmonale Druckerhöhung im Zusammenhang mit der ausgeprägten arteriellen Hypoxämie initial nur während des Schlafes (Atwood et al. 2004). Jedoch kann sie sich im Verlauf der Erkrankung dauerhaft manifestieren und ist dann auch während der Wachphasen vorhanden. Bei der Behandlung kommt es darauf an,

- die nächtliche Oxygenierung und Ventilation zu verbessern,
- Schnarchen zu unterbinden und
- den Verschluss der oberen Atemwege mit entsprechender Schlafunterbrechung zu vermeiden.

Dies gelingt in den meisten Fällen mittels kontinuierlicher positiver Druckbeatmung mit Hilfe einer CPAP-Maske. Darüber hinaus sollten Faktoren, welche die Erkrankung aggravieren (z. B. Alkohol, Sedativa, Hypnotika), vermieden werden. Eine medikamentöse Therapie der PAH sollte nur dann erwogen werden, wenn der PAP deutlich erhöht ist und die Patienten bereits für mindestens drei Monate hinsichtlich der Schlafapnoe behandelt wurden.

Alveoläre Hypoventilation

Bei Patienten, die trotz normaler Lunge hypoventilieren (alveoläre Hypoventilation), ist der primäre Pathomechanismus einer pulmonalen Hypertonie die alveoläre Hypoxie. Sie führt in den pulmonalen Gefäßen zu einer Hypoxie-induzierten Vasokonstriktion, welche durch eine respiratorische Azidose noch potenziert wird. **Ursachen** einer alveolären Hypoventilation können

- ein inadäquater Atemantrieb (z. B. Residuum nach Enzephalitis oder zentrale Schlafapnoe),
- thorakoverbrale Deformationen oder neuromuskuläre Erkrankungen mit einer ineffektiven Atemmuskulatur (z. B. nach Poliomyelitis oder Polymyositis; Zwerchfelllähmung bei Phrenicusparese),
- eine Restriktion des Lungengewebes durch Neoplasien oder Fibrosen (z. B. bei Asbestose) oder
- eine Adipositas permagna sein.

Das Hauptziel therapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit alveolärer Hypoventilation ist die Verbesserung der Oxygenierung. Bei fortgeschrittener Erkrankung können eine maschinelle Beatmung, besonders während des Schlafes (z. B. mittels kontinuierlicher positiver Druckbeatmung [CPAP]), und eine Sauerstofftherapie zu besserer Oxygenierung und reduzierter Hyperkapnie beitragen. Eine medikamentöse Therapie ist im Allgemeinen nicht erforderlich, da eine assistierende Beatmung gemeinsam mit einer Sauerstofftherapie meist zu einer effektiven pulmonalen Vasodilatation führt.

■ **Tab. 11.8.** Kriterien für das Vorliegen einer schweren pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen. [Mod. nach dem NETT-Register (National Emphysema Treatment Trial)*; nach Hoeper et al. 2010a]

Mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

1.	Mittlerer PA-Druck (PAP _m) >35 mmHg
2.	PAP _m ≥25 mmHg mit eingeschränktem Herzzeitvolumen (CI <2,0 l/min/m ²)
3.	Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR) >480 dyn×s×cm ⁻⁵

* Grundsätzlich gelten diese Kriterien nur bei Ausschluss weiterer Ursachen einer PH (z. B. CTEPH oder Linksherzerkrankung).

Höhenlagen

Bei Erwachsenen, die auf Meeresebene leben, sind die kleinen pulmonalen Arterien und Arteriolen vom muskulären Typ dünnwandig und enthalten nur wenig glatte Muskulatur. Demgegenüber weisen Personen, die unter chronisch-hypoxischen Bedingungen leben (z. B. Bewohner von Höhenlagen), eine verdickte Media der Arteriolen auf. Die Muskularisierung setzt sich distal bis in präkapilläre Gefäße fort, die normalerweise keine Muskulatur enthalten, was als »Remodeling« bezeichnet wird. Bewohner von Höhenlagen, bei denen infolge der persistierenden Hypoxie meist eine milde bis moderate pulmonale Hypertonie besteht, sind jedoch in der Regel gut adaptiert und haben normale kardiopulmonale Funktionsparameter.

Therapie der PH bei chronischen Lungenerkrankungen

Weder für obstruktive noch für interstitielle Lungenerkrankungen gibt es Studienergebnisse, die eine Empfehlung für den Einsatz gezielter PAH-Medikamente bei diesen Formen der pulmonalen Hypertonie zulassen. Im Gegenteil können solche Medikamente durch die Eröffnung intrapulmonaler Shunts und Verschlechterung des intrapulmonalen Gasaustauschs sogar negative Auswirkungen haben. Für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Bosentan wurde beispielsweise gezeigt, dass ihr Einsatz bei Patienten mit COPD und milder pulmonaler Hypertonie zu einer Verschlechterung der Oxygenierung mit der Folge einer Abnahme der Lebensqualität führen kann (Stolz et al. 2008). Auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen können PAH-spezifische Medikamente zu einer Verschlechterung der Hypoxämie führen. Aktuell beschränken sich die therapeutischen Empfehlungen auf die chronische Sauerstoffgabe (>15 h/Tag) (Barst et al. 2009; Hoeper et al. 2009; Galié et al. 2009b). Lediglich Patienten mit milder Ausprägung der zugrunde liegenden Lungenerkrankung, aber unverhältnismäßig schwerer pulmonaler Hypertonie (sog. »out-of-proportion PH«), können Charakteristika einer PAH aufweisen (Chaouat et al. 2005). In solchen Fällen kann in spezialisierten Zentren ein entsprechender Therapieversuch mit PAH-spezifischen Medikamenten erwogen werden. Dies ist jedoch an die Diagnose einer schweren PH nach den modifizierten NETT-Kriterien geknüpft (■ Tab. 11.8; Hoeper et al. 2010a). Als Ultima ratio besteht bei schweren Lungenerkrankungen die Möglichkeit der Lungentransplantation.

11.8.3 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die CTEPH gehört zu den häufigen Formen der schweren pulmonalen Hypertonie. Sie ist eine äußerst schwerwiegende Erkrankung mit besonders schlechter Prognose (Hoepfer et al. 2006). Eine CTEPH tritt als Folge von Lungenembolien auf, die klinisch nicht selten inapparent verlaufen und somit anamnestisch nicht immer eruiert sind. Da durch operative Maßnahmen (pulmonale Thrombendarthrektomie) auch bei chronischen Lungenembolien ein potenziell kurativer Therapieansatz besteht, kommt der Detektion chronischer Embolien und damit der korrekten differenzialdiagnostischen Zuordnung einer CTEPH eine übertragende Bedeutung zu.

Pathophysiologie

In Folge einer Lungenarterienembolie kann es, wenn Gerinnsel nicht vollständig aufgelöst werden, zu einer persistierenden Verlegung von Teilen der Lungenstrombahn mit der Folge einer pulmonalen Druck- und Widerstandserhöhung kommen. Dabei muss zwischen proximal und distal gelegenen Embolien differenziert werden. Die CTEPH ist durch organisierte wandständige pulmonale Thromben charakterisiert, welche direkt mit der Media assoziiert sind. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist die obstruierende Läsion auch in den zentralen Pulmonalarterien durch Endothelialisierung und Rekanalisierung meist integraler Bestandteil der Gefäßwand. Die pulmonale Widerstandserhöhung wird bei Patienten mit CTEPH jedoch auch durch Remodeling-Prozesse in den hyperperfundierten nicht-obstruierten Arealen bedingt, welche identisch der bei PAH zu beobachtenden Gefäßveränderungen sind.

Diagnostik

Im Rahmen der Erstdiagnostik einer pulmonalen Hypertonie kommt dem Nachweis bzw. Ausschluss einer CTEPH eine wichtige Bedeutung zu. Hierzu wird neben der Kontrastmittel-gestützten Computertomographie (Angio-CT), mit der Thromboembolien sowohl in den zentralen als auch peripheren Abschnitten der Pulmonalarterien bis in die Subsegmentebene nachweisbar sind, insbesondere die Perfusions/Ventilations-Szintigraphie der Lunge empfohlen (Badesch et al. 2009; Galiè et al. 2009b; Hoepfer et al. 2010b). Letztere sollte immer Bestandteil der initialen Diagnostik sein, wenn eine schwere pulmonale Hypertonie vorliegt (s. diagnostischer Algorithmus, **Abb. 11.3**). Bei Lungenembolien zeigen sich segmentale Perfusionsausfälle bei erhaltener Ventilation (»Mismatch«-Befund). Die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ist der Angio-CT hinsichtlich der Detektion einer CTEPH überlegen (Tunariu et al. 2007). Eine normale Perfusions-szintigraphie schließt eine CTEPH mit hinreichender Sicherheit aus. Zur Klärung der Operabilität sowie zur Planung des chirurgischen Vorgehens ist zusätzlich zu den oben genannten diagnostischen Methoden meist eine Pulmonalisangiographie notwendig, mit der Gefäßverschlüsse, umspülte Thromben und eine verminderte oder aufgehobene pulmonale Perfusion dargestellt werden können. Die hämodynamische Definition der CTEPH entspricht der PAH ($PAP_{mean} \geq 25$ mmHg), in der Regel liegt eine präkapilläre pulmonale Hypertonie vor.

Therapie

Wann immer möglich, sollten Patienten mit CTEPH einer chirurgischen Therapie zugeführt werden, da die operative Beseitigung

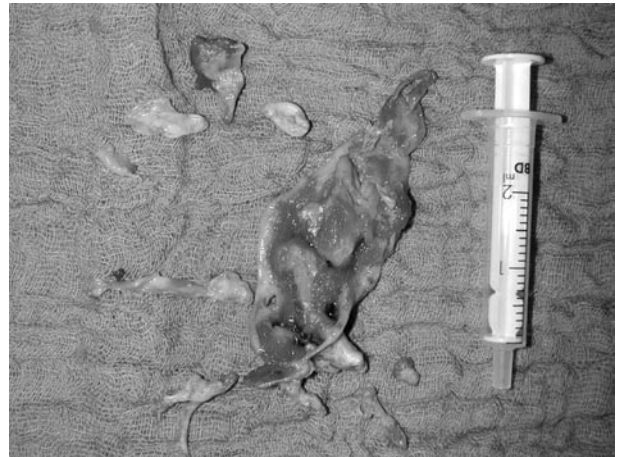


Abb. 11.9. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bei organisierter Thromboembolie der zentralen Lungenarterien. Chirurgisch im Rahmen einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) entferntes, organisiertes thrombotisches Material (Bild: Prof. Dr. T. Wahlers, Köln)

des thrombotischen Materials mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) einen potenziell kurativen Behandlungsansatz darstellt (**Abb. 11.9**). Vielfach kann die pulmonale Hämodynamik durch diesen chirurgischen Eingriff, der proximale und periphere Gefäße desobliteriert, erheblich verbessert oder gar vollständig normalisiert werden. Das geht in der Regel mit einer erheblichen Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Prognose einher. Für einen solchen Eingriff müssen die Gefäßobstruktionen proximal genug gelegen sein, um chirurgisch erreichbar zu sein. Sowohl die Entscheidung, ob und wann ein Patient für eine PEA geeignet ist, als auch der Eingriff selbst sollte ausgewählten Chirurgen mit viel Erfahrung auf diesem Gebiet vorbehalten sein (Wilkens et al. 2010). Der Eingriff wird nach medianer Sternotomie unter tiefer Hypothermie an der Herzlungenmaschine mit intermittierenden Episoden zirkulatorischen Arrests durchgeführt. In erfahrenen Zentren liegt die Letalität dieses Eingriffs bei <5–10% (Keogh et al. 2009). Eine gefürchtete Komplikation nach der Beseitigung der Obstruktion sind Reperfusionlungenödeme. Nach der Operation müssen die Patienten lebenslang antikoaguliert werden. Der Erfolg einer PEA im Hinblick auf eine Verbesserung hämodynamischer Parameter und der Prognose kann möglicherweise durch den Nachweis einer akuten Vaso-reaktibilität vorhergesagt werden (Skoro-Sajer et al. 2009).

Für Patienten, bei denen eine PEA nicht in Frage kommt, besteht neben einer obligaten therapeutischen Antikoagulation grundsätzlich die Möglichkeit einer medikamentösen Therapie analog der PAH. In Europa sind bislang jedoch keine Medikamente für die CTEPH zugelassen. In der BENEFIT-Studie zeigte sich, dass der ERA Bosentan bei Patienten mit inoperabler CTEPH zwar zu einer Verbesserung hämodynamischer Parameter, jedoch nicht zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit führte (Jais et al. 2008). Einige nicht-kontrollierte Studien weisen auf einen möglichen Nutzen von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE5-Inhibitoren und Prostanoiden bei Patienten mit CTEPH hin. Unter Experten besteht weitgehend Konsens, dass Patienten mit nicht-operabler CTEPH in vielen Fällen von einer Therapie mit diesen PAH-spezifischen Medikamenten profitieren können (Wilkens et al. 2010).

11.9 Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD) und pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) werden nach der Dana-Point-Klassifikation formal als Subgruppe der PAH aufgeführt (Gruppe 1'; ■ Tabelle 11.1). Sie gehören zu den seltenen und häufig unerkannten Ursachen der pulmonalen Hypertonie (Montani et al. 2009). Nicht selten wird initial eine IPAH vermutet, bis Manifestationen auftreten, die nicht zu einer präkapillären pulmonal vaskulären Erkrankung passen, sondern die auf eine distal der Arteriolen lokalisierte Problematik hinweisen, wie pulmonal-vaskuläre Stauung/Lungenödem oder schwere Hypoxämie. Die Pathomechanismen der PVOD sind unbekannt, jedoch beginnt die Erkrankung als inflammatorisch-thrombotischer Prozess der kleinen pulmonalen Venen und Venolen und endet als fibröse Obliteration des venösen Gefäßlumens. Auch distale pulmonal arterielle Gefäßabschnitte können obstruktive Läsionen aufweisen, die wahrscheinlich ein sekundäres Phänomen darstellen und meist mehr proliferativer (»reaktiver«) als inflammatorischer Natur sind. Das zwischengeschaltete Kapillarnetz ist im Allgemeinen nicht betroffen. Pulmonale venookklusive Läsionen werden als inflammatorische Antwort auf Gefäßschädigungen angesehen und führen zu *in situ*-Thrombosen und Vernarbungen. Mutmaßliche ätiologische Faktoren umfassen virale Infektionen, Chemotherapie, Autoimmunerkrankungen und Mediastinalfibrose. Sowohl PVOD als auch PCH können familiär gehäuft auftreten. Wird die Ursache einer pulmonalen Hypertonie distal des pulmonalen Kapillarnetzes vermutet, so sind allerdings Mitral- oder Aortenklappenvitien, systolische oder diastolische Funktionsstörungen des linken Herzens und sogar linksatriale Myxome mit höherer Wahrscheinlichkeit anzutreffen als eine PVOD.

Klinische Präsentation

Die Erkrankung tritt bei jüngeren Patienten meist bis zu einem Alter von 50 Jahren auf, wird jedoch in der Hauptsache bei Kindern und jungen Erwachsenen beobachtet. Im Gegensatz zur IPAH ist das männliche Geschlecht bei der PVOD häufiger betroffen (Mandel et al. 2000; Montani et al. 2009). Der klinische Verdacht entsteht meist bei Patienten mit pulmonaler Stauung oder Lungenödem ohne Vorliegen einer Linksherzerkrankung. Kardinalzeichen sind Dyspnoe und mangelnde körperliche Belastbarkeit zusammen mit Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie. Pleuraergüsse sind häufig. Zyanose, Synkopen, Hämoptysen und Trommelschlegelfinger können, müssen aber nicht auftreten. Eine moderate bis schwere Hypoxämie, die Folge intrapulmonaler Shunts im abnormen kapillären Netzwerk ist, gehört zu den Hauptmerkmalen der kapillären Hämangiomatose. In seltenen Fällen können systemische Embolisierungen auftreten.

Diagnostik

Ein wichtiger diagnostischer Hinweis für das Vorliegen einer PVOD ist das Nichtansprechen oder eine klinische Verschlechterung unter einer gezielten PAH-Therapie bei Patienten mit den hämodynamischen Charakteristika einer PAH. Radiologisch können neben anderen Zeichen einer pulmonalen Hypertonie Kerley B-Linien und periphere interstitielle Infiltrate zu sehen sein. Zeichen einer postkapillären pulmonalen Hypertonie ohne Auffälligkeiten des linken Herzens weisen auf eine überwiegend pulmonal venöse und nicht pulmonal arterielle Genese hin.

Typische Merkmale einer PVOD können insbesondere CT-morphologisch gefunden werden. Zu ihnen gehören

- verdickte intra- und interlobuläre Septen,
- fleckförmige Milchglasstrübungen und
- mediastinale Lymphadenopathie (Resten et al. 2004).

Zur Diagnosesicherung wäre eine Lungenbiopsie erforderlich, die bei diesen Patienten jedoch mit einem erheblichen Risiko behaftet ist und wenn möglich vermieden werden sollte.

In der invasiven Diagnostik (Rechtsherzkatheter) zeigt sich typischerweise ein erhöhter pulmonal arterieller Druck bei normalem pulmonal kapillärem Verschlussdruck (PCWP) und ebenfalls normalem linksventrikulären enddiastolischen Druck. Ein eigentlich zu erwartender erhöhter pulmonaler Wedge-Druck ist üblicherweise nicht messbar. Dies erklärt sich dadurch, dass es hinter dem Ballon an der Spitze des pulmonal arteriellen Katheters zu einem »Stop-flow Phänomen« kommt, das sich bis in Venen des gleichen Durchmessers fortsetzt. Bei Gabe von Prostanoiden kann es bei Patienten mit PVOD aufgrund des erhöhten pulmonalen Blutflusses und der nachgeschalteten vaskulären Obstruktion zu einem akuten Lungenödem kommen (Montani et al. 2009; Mandel et al. 2000). Ein solches Ansprechen ist nahezu pathognomonisch für eine PVOD. Bei Patienten mit kapillärer Hämangiomatose können Prostanoiden eine Verschlechterung der Hypoxämie bewirken, welche auf ein erhöhtes Shuntvolumen im kapillären Niederdrucksystem zurückzuführen ist.

Pathologie

Autopsisch zeigen sich Zeichen der pulmonalen Stauung, des Ödems und der fokalen Fibrose, die extensive Ausmaße annehmen können und beide Lungenseiten betreffen. Die venösen Läsionen können in manchen Regionen ausgeprägter sein als in anderen. Obgleich sowohl kleine Pulmonalarterien als auch -venen betroffen sind, unterscheiden sich die Läsionen. Am auffälligsten sind die morphologischen Veränderungen in den pulmonalen Venen und Venolen, die durch Intimaproliferation und -fibrose verschmälert bzw. verschlossen sind. Bis zu 95% der Venen und Venolen können davon betroffen sein, allerdings ist ein kompletter Verschluss ungewöhnlich. Die PVOD kann, in verschiedenen Ausprägungen, auch zusammen mit einer kapillären Hämangiomatose auftreten. Thromben in den Pulmonalarterien sind ein häufiger Befund.

Therapie und Prognose

Die Prognose der PVOD wie auch der kapillären Hämangiomatose ist schlecht. Die Lebenserwartung nach Diagnosestellung reicht von wenigen Wochen bei Säuglingen bis zu mehreren Jahren bei Erwachsenen. Gezielte PAH-Medikamente sind aufgrund der irreversiblen Läsionen meist nicht wirksam und können zum Lungenödem führen. Sie gelten daher sowohl bei PVOD als auch bei kapillärer Hämangiomatose als kontraindiziert. Die Therapie der Wahl ist derzeit die Lungentransplantation. Bereits bei dem Verdacht auf eine PVOD sollte die Vorstellung in einem Transplantationszentrum erfolgen.

Literatur

- Abenheim L, Moride Y, Brenot F et al. (1996) Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 335: 609–616
- Alaeddini J, Uber PA, Park MH et al. (2004) Efficacy and safety of sildenafil in the evaluation of pulmonary hypertension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 94: 1475–1477
- Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. (2003) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 735–740
- Atwood CW, McCrory D, Garcia JGN et al. (2004) Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing. *Chest* 126: 725–775
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G et al. (2007) Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131: 1917–1928
- Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. (2009) Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): 55–66
- Barst RJ, Gibbs SR, Ghofrani HA et al. (2009) Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S78–S84
- Behr J, Ryu JH (2008) Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 31: 1357–1367
- Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA (2003) Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med* 24: 233–244
- Bull TM, Fagan KA, Badesch DB (2005) Pulmonary vascular manifestations of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 31: 451–464
- Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al. (1997) A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 134: 44–54
- Cappola TP, Felker GM, Kao WH et al. (2002) Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 105: 1663–1668
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N et al. (2005) Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 189–194
- Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E (2008) Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 32: 1371–1385
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 115: 343–349
- Delgado JF, Conde E, Sanchez V et al. (2005) Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7: 1011–1016
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S et al. (2010) Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 121: 20–25
- Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM et al. (2006) NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 5: 755–768
- Fijalkowska A, Torbicki A (2007) Role of cardiac biomarkers in assessment of RV function and prognosis in chronic pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 9(Suppl H): H41–H47
- Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP et al. (2007) Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 30: 914–921
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E et al. (2009) Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 615–621
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. (2006) Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1034–1041
- Frank H, Mlczoch J, Huber K et al. (1997) The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 112: 714–721
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. (1984) Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70: 580–585
- Gaine S (2000) Pulmonary hypertension. *JAMA* 284: 3160–3168
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. for the PHIRST Investigators (2009a) Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119: 2894–2903
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group (2005). Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 2148–2157
- Galiè N, Hooper MM, Humbert M et al. (2009b) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30: 2493–2537
- Galiè N, Manes A, Negro L et al. (2009c) A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 30: 394–403
- Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. (2008a) Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 117: 3010–3019
- Galiè N, Rubin LJ, Hooper M et al. (2008b) Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 371: 2093–2100
- Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F (2005) Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353: 1412–1413
- Ghofrani HA, Grimminger F (2009) Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev* 18: 35–41
- Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F et al. (2010a) Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 135(Suppl 3): S87–S101
- Ghofrani HA, Hooper MM, Halank M et al. (2010b) Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* (im Druck).
- Ghofrani HA, Morrell NW, Hooper MM et al. (2010c) Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* (im Druck)
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML et al. (2004) Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 350: 886–895
- Guazzi M, Samaja M, Arena R et al. (2007) Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 50: 2136–2144
- Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F et al. (2004) The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 44: 2339–2348
- Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. for ItinAIR-Sclérodemie Study Investigators (2009) Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology* 48: 304–308.
- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L for ItinAIR-Sclérodemie Study Investigators (2005) Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 52: 3792–3800
- Harris P, Heath D (1986) The structure of the normal pulmonary blood vessels after infancy. In: Harris P, Heath D, eds. *The Human Circulation: Its Form and Function in Health and Disease*. Edinburgh: Churchill-Livingstone: 30–47

- Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA et al. (2009) Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 54 (Suppl S): S10–S19
- Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP et al. (2002) The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth official report 2002. *J Heart Lung Transplant* 21: 950–970
- Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A et al. (2010a) Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen. Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 135(Suppl 3): S115–S124
- Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN et al. (2009) Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S85–96
- Hoepfer MM, Ghofrani HA, Gorenflo M et al. (2010b) Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009; *Pneumologie* 2010; 64: 401–414
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ (2006) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 113: 2011–2020
- Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T (2007) Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 29: 944–950.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. (2006) Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 1023–1030
- Izikki M, Guignabert C, Fadel E et al. (2009) Endothelial-derived FGF2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. *J Clin Invest* 119: 512–523
- Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al. for the BENEFIT Study Group (2008) Bosentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 52: 2127–2134
- Jing ZC, Jiang X, Han ZY et al. (2009) Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 33: 1354–1360
- Keogh AM, Mayer E, Benza RL et al. (2009) Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S67–S77
- Kinsella JP, Abman SH (1995) Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 126: 853–864
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H (2009a) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 34: 888–894
- Kovacs G, Maier R, Aberer E et al. (2009b) Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 881–886
- Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP et al. (2006) Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 44: 1502–1510
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB (2005) American Society of Echocardiography (ASE)'s Guidelines and Standards Committee. European Association of Echocardiography. Recommendations for Chamber Quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 18: 1440–1463
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al. (2006) Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 129: 746–752.
- Lewis GD, Lachmann J, Camuso J et al. (2007) Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 115: 59–66
- Lewis GD, Shah R, Shahzad K et al. (2007) Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 116: 1555–1562
- Lopez-Sendon J, Sanchez MAG, De Juan MJM, Coma-Canella I (1990) Pulmonary hypertension in the toxic oil syndrome. In: Fishman AP, ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press: 385–396
- Machado R, Eickelberg O, Elliott CG et al. (2009) Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54: S32–S42
- Mandel JME, Hales CA (2000) Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1964–1973
- Marecki JC, Cool CD, Parr JE et al. (2006) HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 437–445
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. (2006) Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1257–1263
- Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S et al. (2006) Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114: 1482–1489
- Merklinger SL, Jones PL, Martinez EC, Rabinovitch M (2005) Epidermal growth factor receptor blockade mediates smooth muscle cell apoptosis and improves survival in rats with pulmonary hypertension. *Circulation* 112: 423–431
- Montani D, Price LC, Dorfmueller P et al. (2009) Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 33: 189–200
- Morrell NW, Adnot S, Archer SL et al. (2009) Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S20–S31
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B et al. (2003) Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 62: 1088–1093
- Olschewski A, Weir EK (2004) Hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ, eds. *Pulmonary Circulation*. London: Arnold/Oxford University Press: 33–44
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T et al. (2000) Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 132: 435–443
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. (2002) Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347: 322–329
- Packer M, McMurray J, Massie BM et al. (2005) Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 11: 12–20
- Paulus WJ, Tschoepe C, Sanderson JE et al. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 2539–2550
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV et al. (2007) An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30: 104–109.
- Perros F, Montani D, Dorfmueller P et al. (2008) Platelet-derived growth factor expression and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 178: 81–88
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al. (2002) Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 39: 1214–1219
- Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE et al. (2002) Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med* 8: 1383–1389
- Resten A, Maitre S, Humbert M et al. (2004) Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 183: 65–70
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. (1987) Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 107: 216–223
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327: 76–81
- Rich S, Rabinovitch M (2008) Diagnosis and treatment of secondary (non-category 1) pulmonary hypertension. *Circulation* 118: 2190–2199
- Rosenkranz S (2007) Pulmonary hypertension: Current diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol* 96: 527–541
- Rosenkranz S, Bonderman D, Buerke M et al. (2010) Pulmonale Hypertonie bei Linksherzkrankungen. Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 135(Suppl 3): S102–S114
- Rubin LJ (2008) Pulmonary hypertension. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P (Hrsg.): *Hurst's the heart*, 12th edition. McGraw Hill: 1633–1648

- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. (2010) Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23: 685–713
- Sandoval J, Rothman A, Pulido T (2001) Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22: 547–560
- Schemuly RT, Dony E, Ghofrani HA et al. (2005) Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 115: 2811–2821
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. (2009) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S43–S54
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N et al. (2008) Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149: 521–530
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. (2005) Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111: 3105–3111
- Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. (2008) Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 108–113
- Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R et al. (2009) Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A pilot study. *Circulation* 119: 198–305
- Stolz D, Rasch H, Linka A et al. (2008) A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 32: 619–628
- Ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Bovenschulte H et al. (2009) Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* 98: 265–267
- Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G et al. (2007) Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 153: 127–132
- Tudor RM, Abman SH, Braun T et al. (2009) Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54(Suppl S): S3–S9
- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. (2007) Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 48: 680–684
- Vonk-Noordegraf A, Lankhaar JW, Götte MJ et al. (2007) Magnetic resonance and nuclear imaging of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 9(Suppl H): H29–H34
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. ed. (2004): *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
- Wilkens H, Lang I, Behr J et al. (2010) Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2010. *Dtsch Med Wochenschr* 135(Suppl 3): S125–S130
- Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG et al. (2005) End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 127: 1637–1646
- Yeo TC, Dujardin KS, Tei C et al. (1998) Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 81: 1157–1161

Kardiomyopathien

H. Kilter, M. Böhm

- 12.1 Dilatative Kardiomyopathie – 335**
 - 12.1.1 Epidemiologie – 336
 - 12.1.2 Ätiologie – 336
 - 12.1.3 Molekulargenetik – 336
 - 12.1.4 Pathomorphologie – 336
 - 12.1.5 Klinische Symptome – 336
 - 12.1.6 Diagnostik – 337
 - 12.1.7 Therapie – 337
- 12.2 Hypertrophe Kardiomyopathie – 337**
 - 12.2.1 Ätiologie und Pathogenese – 337
 - 12.2.2 Molekulargenetik – 338
 - 12.2.3 Pathomorphologie – 338
 - 12.2.4 Pathophysiologie – 338
 - 12.2.5 Klinische Symptome – 339
 - 12.2.6 Technisch gestützte Diagnostik – 339
 - 12.2.7 Therapie – 341
- 12.3 Restriktive Kardiomyopathie – 342**
 - 12.3.1 Funktionelle Charakteristika – 342
 - 12.3.2 Basisdiagnostik – 343
 - 12.3.3 Einteilungskriterien – 343
 - 12.3.4 Primäre restriktive Kardiomyopathien – 344
 - 12.3.5 Infiltrative Formen der sekundären restriktiven Kardiomyopathien – 345
 - 12.3.6 Speichererkrankungen bei sekundären restriktiven Kardiomyopathien – 346
- 12.4 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – 347**
 - 12.4.1 Ätiologie und Molekulargenetik – 347
 - 12.4.2 Pathomorphologie und Pathophysiologie – 347
 - 12.4.3 Klinische Symptome – 348
 - 12.4.4 Diagnostik – 348
 - 12.4.5 Therapie – 348
 - 12.4.6 Uhl-Erkrankung – 348
- 12.5 Endokrin bedingte Kardiomyopathien – 348**
 - 12.5.1 Schilddrüsenhormone – 348
 - 12.5.2 Wachstumshormon – 349
 - 12.5.3 Nebennierenhormone – 350
 - 12.5.4 Serotonin und Karzinoiderkrankung – 351
 - 12.5.5 Insulin und Diabetes mellitus – 351
- 12.6 Toxische Kardiomyopathien – 351**
 - 12.6.1 Kardiomyopathie durch Zytostatika – 351
 - 12.6.2 Kardiomyopathie durch chronischen Alkoholismus – 352
- 12.7 Sonstige Kardiomyopathien – 353**
 - 12.7.1 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie – 353
 - 12.7.2 Non-Compaction-Kardiomyopathie – 353
- Literatur – 354**



Nach der WHO-Einteilung (Richardson et al. 1996) werden Kardiomyopathien als Erkrankungen des Myokards, die mit einer kardialen Dysfunktion einhergehen, definiert. In den letzten Jahren wurde zunehmend deutlich, dass die Ursachen von Kardiomyopathien sehr vielfältig sein können. Es hat sich dabei insbesondere eine erhebliche Bedeutung genetischer Störungen gezeigt. Dementsprechend wurde kürzlich eine neue Definition und Einteilung der Kardiomyopathien von der American Heart Association empfohlen (Maron et al. 2006). Hier werden Kardiomyopathien als eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards definiert, die mit einer mechanischen und/oder elektrischen Dysfunktion assoziiert sind, häufig eine genetische Ursache haben und mit einer Hypertrophie oder Dilatation des Herzens einhergehen können.

Die Klassifikation der American Heart Association ist in ► Übersicht 12.1 dargestellt.

Die Ausführungen in diesem Kapitel folgen der Klassifikation der WHO (Richardson et al. 1996), da diese aufgrund der v. a. anatomischen und funktionellen Einteilung und der geringeren Komplexität für den klinischen Alltag nützlicher ist. Gegenwärtig wird von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine aktualisierte und für den klinischen Alltag gebräuchlichere

Einteilung der Kardiomyopathien vorbereitet. In der WHO-Klassifikation werden hierbei folgende Formen unterschieden:

- dilatative Kardiomyopathie,
- hypertrophe Kardiomyopathie,
- restriktive Kardiomyopathie,
- arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und
- verschiedene nicht weiter klassifizierte Kardiomyopathien.

Hiervon werden spezifische Kardiomyopathien abgegrenzt, zu denen u. a. die Folgenden zählen:

- hypertensive Kardiomyopathie,
- inflammatorische Kardiomyopathie sowie
- durch eine KHK oder durch Vitien induzierte Kardiomyopathien.

12.1 Dilatative Kardiomyopathie

Definition

Die DCM ist durch eine Dilatation und eine eingeschränkte systolische Funktion eines oder beider Ventrikel gekennzeichnet. Meistens finden sich auch dilatierte Vorhöfe. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu einer Verdünnung der Herzwände kommen. Die gesamte Herzmuskelmasse ist allerdings oft erhöht.

Übersicht 12.1. Empfehlungen der American Heart Association einer aktualisierten Klassifikation der Kardiomyopathien. (Nach Maron et al. 2006)

- Primäre Kardiomyopathien
 - Genetisch
 - Hypertrophe Kardiomyopathie
 - Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
 - Non-Compaction-Kardiomyopathie
 - Mitochondriopathie
 - Ionenkanaldefekte
 - Gemischt
 - Dilatative Kardiomyopathie
 - Restriktive Kardiomyopathie (nichthypertrophiert und nichtdilatiert)
 - Erworben
 - Inflammatorisch
 - Stressinduziert (Tako-Tsubo-Kardiomyopathie)
 - Peripartal
 - Tachykardieinduziert
- Sekundäre Kardiomyopathien
 - Infiltrativ (u. a. Amyloidose)
 - Speicherkrankheiten (u. a. Hämochromatose, Morbus Fabry)
 - Toxisch
 - Endomyokardial (u. a. endomyokardiale Fibrose, Hypereosinophiliesyndrom)
 - Inflammatorisch-granulomatös (u. a. Sarkoidose)
 - Endokrin (u. a. Hyperthyreose, Diabetes mellitus)
 - Neuromuskulär
 - Autoimmun (u. a. systemischer Lupus erythematodes)
 - Chemotherapieinduziert
 - Andere

Bei Zunahme der Herzmuskelmasse und nichtveränderter, nur gering verdickter oder sogar verminderter Wanddicke spricht man von einer **exzentrischen Myokardhypertrophie**. Diese ist nicht spezifisch für die DCM, sondern kann auch bei spezifischen Kardiomyopathien mit sekundär entstandener Dilatation vorkommen.

12.1.1 Epidemiologie

Das typische Alter, in dem sich die DCM manifestiert, liegt zwischen 20 und 50 Jahren. Es können allerdings auch ältere Menschen oder Kinder betroffen sein. Die Inzidenz liegt zwischen 5 und 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Aufgrund der zunächst milden Symptomatik bei morphologisch bereits vorliegender DCM ist die Dunkelziffer hoch, und man muss von höheren Erkrankungszahlen ausgehen.

12.1.2 Ätiologie

Die eigentliche Ursache der DCM ist oft nicht geklärt. Man muss allerdings davon ausgehen, dass genetische und/oder exogene Kofaktoren beim Entstehen und beim Voranschreiten der Erkrankung zusammenwirken. Zu den Faktoren, die die Progressi-

on der linksventrikulären Dilatation begünstigen können, zählen ein schlecht eingestellter Blutdruck, Alkoholabusus und andere infektiöse oder immunologische Mechanismen, die in ihrer Bedeutung noch nicht vollständig aufgeklärt sind.

12.1.3 Molekulargenetik

Während lange Zeit erbliche Formen der idiopathischen DCM als eine Rarität angesehen wurden, haben mittlerweile systematische Familienuntersuchungen und prospektive Studien gezeigt, dass in ca. 20–35% der Fälle eine familiäre Häufung vorliegt (Dansky u. Buttrick 1994; Maron et al. 2006). Von den asymptomatischen Verwandten der Patienten mit DCM haben bereits 20% einen echokardiographisch nachweisbaren vergrößerten linken Ventrikel, 27% davon entwickeln innerhalb von 39 Monaten eine symptomatische DCM (Baig et al. 1998). Patienten mit familiärer DCM sind dabei oft jünger und haben bei Diagnosestellung meist noch eine bessere systolische linksventrikuläre Funktion als Patienten mit sporadischer DCM (Mestroni et al. 1999a).

Mittlerweile konnten mehr als 20 Gene nachgewiesen werden, die mit einer DCM assoziiert sind. Bei der Mehrzahl der untersuchten Familien wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz beobachtet. Mutationen finden sich dabei in Genen von Sarkomerproteinen, Proteinen des Zytoskeletts sowie in Strukturproteinen der inneren Kernmembran. Allerdings finden sich auch Familien mit autosomal-rezessivem Vererbungsmodus, die meist eine deutlich schlechtere Prognose haben (Übersicht in Mestroni et al. 1999a,b). Ein X-chromosomal-dominanter Vererbungsmodus findet sich in ca. 10% der Fälle. Während es bei den männlichen Betroffenen dieser Familien zu früher und schwerer Manifestation der Erkrankung mit Tod oder Herztransplantation innerhalb von 1–2 Jahren kommt, zeigen die weiblichen Betroffenen wesentlich mildere Symptome einer Herzinsuffizienz, üblicherweise nicht vor dem fünften Lebensjahrzehnt (Thierfelder 1998).

12.1.4 Pathomorphologie

Die makroskopische Pathologie zeigt in der Regel eine Dilatation aller 4 Herzkammern. Hiervon sind insbesondere die Ventrikel zuerst und ausgeprägter betroffen als die Vorhöfe. Die ventrikuläre Wanddicke kann mild hypertrophiert, normal oder sogar reduziert sein. Dies entspricht einer Erhöhung des Volumen-Wand-Index. Hinweise für eine bedeutsame Beteiligung von Klappenläsionen einer KHK oder von Perikarderkrankungen finden sich nicht. Histologisch zeigt sich eine ausgeprägte interstitielle und perivaskuläre Fibrose. Vereinzelt können entzündliche Zellen vorhanden sein. Die histologischen Veränderungen sind jedoch eher unspezifisch und können sich auch bei ischämischer Kardiomyopathie mit langjährigen Minderperfusionen und diffuser Koronarsklerose finden. Eine spezifische morphologische Diagnose ist aufgrund einer Myokardbiopsie deshalb nur selten zu stellen.

12.1.5 Klinische Symptome

Auf dem Boden einer systolischen Funktionsstörung bei dilatierendem linken Ventrikel finden sich in der Regel die Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz.

- Die Erstmanifestation der dilatativen Kardiomyopathie zeigt sich häufig an einer links-, rechts- oder biventrikulären Dekompensation mit Lungenödem und/oder peripheren Ödemen.

Der plötzliche Herztod kann das Erstsymptom einer DCM mit höhergradiger Einschränkung der systolischen Funktion sein. Auch thrombembolische Komplikationen sind häufig. Diese entstehen durch ventrikuläre Thromben oder durch das häufige Auftreten eines intermittierenden Vorhofflimmerns.

Akute Dekompensationen bei bekannter DCM und chronischer Herzinsuffizienz kommen häufig durch eine nichtzuverlässige Medikamenteneinnahme oder durch andere Komorbiditätsfaktoren wie Anämie, Infektionen, Hyperthyreose oder nutritiv-toxische Faktoren, z. B. übermäßigen Alkoholabusus, zustande.

Da eine interstitielle Myokardfibrose vorliegt, ist nicht nur die systolische Funktionsstörung, sondern auch die Compliance-Störung (restriktive Komponente), insbesondere im Fall eines Rückwärtsversagens mit Ödemen, bedeutsam (► Kap. 5).

12.1.6 Diagnostik

Die Diagnostik der DCM ist im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnostik. Grundsätzlich wird nach akuter Dekompensation die Ausschluss- und Nachweisdiagnostik der chronischen Herzinsuffizienz angewandt (► Kap. 5).

Echokardiographie

Die Echokardiographie hat einen besonders hohen Stellenwert, da nicht nur die linksventrikuläre Funktion bestimmt, sondern auch die Ventrikeldilatation sowie die Dilatation der Vorhöfe direkt nachgewiesen werden können. Relative Klappeninsuffizienzen (insbesondere die relative Mitralsuffizienz) können leicht und schnell dopplerechokardiographisch diagnostiziert werden.

Herzkatheteruntersuchung

Diese Herzkatheteruntersuchung schließt insbesondere bei Patienten mit typischen oder untypischen Thoraxschmerzen eine KHK als Ursache der linksventrikulären Dilatation und Funktionsstörung aus.

- Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion sollten sich einer Koronarangiographie unterziehen, um die Möglichkeit nicht zu verpassen, durch eine Revaskularisierung eine Verbesserung der systolischen Pumpfunktion zu erreichen.

Myokardbiopsie

Eine Myokardbiopsie hat v. a. dann Sinn, wenn Speichererkrankungen oder entzündliche Erkrankungen vermutet werden (Cooper et al. 2007). Wie bereits beschrieben, trägt die klassische histomorphologische Untersuchung der Myokardbiopsie zur spezifischen Diagnose der DCM nicht bei.

Neuere morphologische Methoden (In-situ-Hybridisierung, Immunhistochemie) können jedoch zur Entdeckung von Viruspersistenz und akuten entzündlichen Infiltraten nützlich sein. Ob sich aus diesen Befunden therapeutische Konsequenzen ergeben, wird kritisch diskutiert und gegenwärtig in klinischen Studien untersucht.

12.1.7 Therapie

Die medikamentöse Therapie der DCM entspricht der der chronischen Herzinsuffizienz. Sie ist entsprechend stadiengerecht durchzuführen (► Kap. 5).

Die Basistherapie besteht dabei aus einer Therapie mit:

- ACE-Hemmstoffen bzw. AT₁-Antagonisten,
- β-Blockern,
- Diuretika und
- Aldosteronantagonisten.

Digitalis ist nur in Ausnahmefällen im NYHA-Stadium III–IV bei ausgeprägter systolischer Pumpfunktionsstörung mit Jugularvenenstauung und Vorliegen eines dritten Herztons indiziert, kann jedoch zur Frequenzlimitierung bei gleichzeitig vorliegender Tachyarrhythmia absoluta hilfreich sein. Kalziumantagonisten sind nicht indiziert. Die Anwendung eines ICD wird mittlerweile nicht nur zur Sekundärprophylaxe bei malignen Rhythmusstörungen empfohlen, sondern sollte auch aus primärprophylaktischer Indikation bei Vorliegen einer hochgradig eingeschränkten systolischen LV-Funktion (EF <35%; ► Kap. 5) erwogen werden. Amiodaron führt bei malignen Arrhythmien nicht zu einem vergleichbaren Überlebensvorteil der Patienten. Bei Vorliegen von Vorhofflimmern ist eine therapeutische Antikoagulation indiziert, bei Patienten im Sinusrhythmus konnte jedoch bisher kein Vorteil einer Antikoagulation gezeigt werden.

12.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Definition

Die HCM ist als eine Kardiomyopathie mit ungeklärter Genese der Hypertrophie definiert (Richardson et al. 1996). Die Häufung in Familien, bei denen der plötzliche Herztod vermehrt auftritt, legt nahe, dass der genetischen Prädisposition eine zentrale Bedeutung bei der Erkrankung zukommt.

12.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Mindestens 50% der an HCM erkrankten Patienten haben Verwandte ersten Grades, die ebenfalls erkrankt sind. Diese, auch als »familiäre hypertrophe Kardiomyopathie« (FHC) bezeichnete Erkrankung wird dementsprechend mittlerweile als eine primäre Kardiomyopathie mit genetischer Ursache angesehen (Maron et al. 2006). Es findet sich dabei einheitlich ein autosomal-dominanter Vererbungsmodus. Die Penetranz ist bei jungen Patienten inkomplett, erreicht aber mit zunehmendem Alter der Patienten nahezu 100%. Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei ca. 1:500 Erwachsenen. Die HCM ist dabei die häufigste Ursache für plötzliche Todesfälle bei Jugendlichen und Sportlern.

Der klinische Schweregrad der Erkrankung ist sehr variabel, sowohl beim Vergleich verschiedener Familien als auch beim Vergleich betroffener Patienten derselben Familie. Dies kann einerseits als Hinweis für eine genetische Heterogenität der Erkrankung im Sinne verschiedener Gendefekte gewertet werden, andererseits spricht es für den Einfluss zusätzlicher Faktoren bei der Ausprägung der Erkrankung.

Bei der anderen Hälfte der Patienten mit HCM handelt es sich um »sporadische« Fälle. In welchem Maß spontane Neumu-

tationen, ein rezessiver Erbgang oder andere, nichtgenetische Ursachen verantwortlich sind, kann zurzeit noch nicht entschieden werden; möglicherweise sind alle 3 Faktoren zutreffend (Kelly u. Strauss 1994; Maron 1997).

12.2.2 Molekulargenetik

Gegenwärtig sind über 400 Mutationen an 11 Genen mit einer HCM assoziiert. Die Mutationen betreffen mit 2 Ausnahmen den kontraktile Apparat der Myokardzelle. Es handelt sich dabei um die schwere Kette des β -Myosins, das Myosinbindungsprotein C, Troponin T, Troponin I, die essenzielle und regulatorische leichte Myosinketten, Titin, α -Tropomyosin, die kardiale Isoform von Aktin, die schwere Kette des α -Myosins und das Muskel-LIM-Protein. Die Ausnahmen bilden Mutationen in den Genen der γ 2-Untereinheit der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) sowie des lysosomassoziierten Membranproteins-2 (LAMP-2). Die Mutationen an diesen Proteinen, die für den kardialen Metabolismus von Bedeutung sind, induzieren einen Phänotyp, der durch eine ausgeprägte Myokardhypertrophie und eine Präexzitation gekennzeichnet ist.

- Mutationen an der schweren Kette des β -Myosins, am Myosinbindungsprotein C und an Troponin T sind für mehr als 60–70% der Fälle von FHC verantwortlich.

Mutationen des β -MHC-Gens liegen in mehr als einem Drittel der Fälle einer HCM zugrunde. Während einige Mutationen des Myosingens leichte klinische Verläufe bedingen, führen andere zu schwerer Myokardhypertrophie und einer um bis zu 50% reduzierten Lebenserwartung (Anan et al. 1994).

Patienten mit Mutationen im Gen des Myosinbindungsprotein C erkranken häufig erst im mittleren oder höheren Lebensalter, und der klinische Verlauf ist meistens mild (Niimura et al. 1998). Im Gegensatz dazu haben Patienten mit Mutationen des Troponin-T-Gens häufig keine oder eine nur gering ausgeprägte Myokardhypertrophie, erleiden aber häufig schon im frühen Lebensalter einen plötzlichen Herztod. Die Molekulargenetik könnte dementsprechend in Zukunft eine wichtige Bedeutung für die individuelle Risikostratifizierung bei HCM-Patienten bekommen.

12.2.3 Pathomorphologie

Makroskopischer Befund

Makroskopisch findet sich eine Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels, die bei zwei Dritteln der Patienten septal betont ist (Davies u. McKenna 1995; Maron u. Roberts 1979) und während der Systole zu einer Obstruktion des aortalen Ausflusstraktes mit der Ausbildung eines systolischen Druckgradienten im Ausflusstrakt führen kann. Eine mitventrikuläre Hypertrophie kann vorkommen. Bei Japanern findet sich gelegentlich eine spitzenbetonte Hypertrophie (Yamaguchi et al. 1979).

! Cave

Bei länger bestehender HCM kann der linke Ventrikel durch eine Ausflusstraktobstruktion mit konsekutiver Drucküberlastung sekundär dilatieren. Dieser Zustand zeichnet sich durch eine sehr schlechte Prognose aus.

Von der HCM werden die Myokardhypertrophie bei Hypertonie oder einem Aortenvitium sowie Formen der belastungsindu-

zierten Hypertrophie abgegrenzt, die auch bei Sportlern vorkommen können (Lever et al. 1989; Lewis u. Maron 1989). Es ist hier wichtig zu erwähnen, dass die seltene physiologische Myokardhypertrophie, die durch starke und regelmäßige körperliche Aktivität bei Leistungssportlern induziert werden kann, als einzige dieser Formen nicht mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Weiterhin ist eine sekundäre Myokardhypertrophie abzugrenzen. Diese findet sich bei:

- Hyperparathyreoidismus,
- Neurofibromatose,
- Lipodystrophie,
- Lentiginose,
- Phäochromozytom,
- Friedreich-Ataxie und
- Noonan-Syndrom.

Makroskopisch können ähnliche Bilder bei Glykogenspeicherkrankheiten oder tumorösen Infiltrationen des Septums auftreten.

Mikroskopischer Befund

Mikroskopisch finden sich typische Zeichen einer HCM. Eine Desorganisation von Myokardfibrillen führt zum »fiber disarray«. Die Kardiomyozyten sind z. T. nicht in Bündeln, sondern sternförmig angeordnet. Sie haben einen stark variierenden Quer- und Längsdurchmesser sowie große Variabilitäten in unterschiedlichen Bereichen der Ventrikel. Es kommt zu einer Vermehrung der interstitiellen Masse im Sinne einer Fibrose und zu einer Veränderung der interzellulären Kontakte (Maron et al. 1986; Factor et al. 1991).

Die intramyokardialen Arterien weisen eine verminderte Dichte auf und sind manchmal hyalinisiert. Diese Veränderungen sollen gelegentlich auftretende pektangiforme Beschwerden durch eine **myokardiale Ischämie** erklären.

- Interessanterweise kommt die ausgeprägteste Veränderung in der Anordnung von Kardiomyozyten im Zentrum des Septums vor. In den äußeren Septumschichten findet man meistens eine Myokardhypertrophie ohne besondere Auffälligkeiten. Dementsprechend kann der »Fiber-disarray«-Phänotyp in endomyokardialen Myokardbiopsien vom Septum verborgen bleiben.

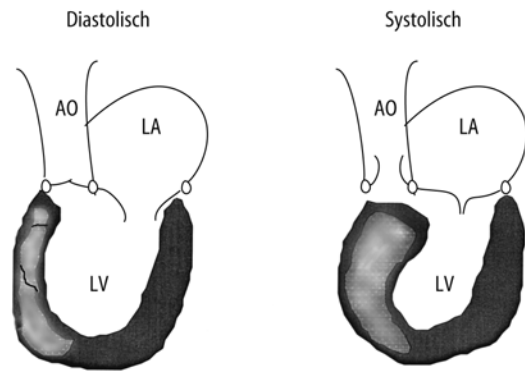
12.2.4 Pathophysiologie

Systolische Dysfunktion

Während der Systole und der Kontraktion des basisnahen Septums kann der aortale Ausflusstrakt eingeengt werden, sodass systolisch ein »dynamischer Ausflusstraktgradient« resultieren kann (■ Abb. 12.1). Physiologische Manöver wie Hocken oder Valsalva verändern die linksventrikuläre Füllung, den Inotropiezustand des Myokards und somit den Druckgradienten.

Diastolische Dysfunktion

Durch die Myokardhypertrophie und eine Versteifung des linken Ventrikels entsteht eine diastolische Funktionsstörung. Die Myozytenhypertrophie bewirkt eine frühdiastolische Relaxationsstörung. Die Vermehrung der interstitiellen Substanz (im Wesentlichen Kollagen) resultiert in einer Compliance-Störung.



■ **Abb. 12.1.** Schematische Darstellung des linken Ventrikels während der Diastole und der Systole bei HCM mit Ausflusstraktobstruktion. Es ist zu erkennen, dass es während der Systole durch das hypertrophierte Septum zu einer Verlegung der aortalen Ausflussbahn kommt. Im Zentrum des Septums kommt es außerdem zu einer pathologischen Anordnung von einzelnen Myofibrillen (»fiber disarray«). AO Aorta, LA linker Vorhof, LV linker Ventrikel

12.2.5 Klinische Symptome

Epidemiologie

Die Häufigkeit der HCM beträgt etwa 0,02–0,2% in der Normalbevölkerung (Codd et al. 1989). Die Häufigkeit in medizinischen Zentren, die in Verdachtsfällen Zuweisungen erhalten, ist deutlich höher (Maron et al. 1994). Da der plötzliche Herztod häufig eine Erstmanifestation der HCM ist, existiert eine hohe Dunkelziffer.

Letalität

Die Prognose der HCM ist von der zugrunde liegenden Mutation abhängig. Die Sterblichkeit wird insgesamt auf etwa 2% pro Jahr bei Erwachsenen geschätzt. Bei Kindern kann sie 4–6% erreichen. Insbesondere wenn eine linksventrikuläre Dilatation vorliegt, ist die Prognose schlecht (McKenna et al. 1981; Spirito et al. 1989; Cannan et al. 1995).

Symptomatik

Häufig handelt es sich bei der Diagnose der HCM um einen Zufallsbefund, da ein Großteil der Patienten ohne Symptome bleibt oder nur eine milde Symptomatik aufweist. Wird die Diagnose bei älteren Patienten gestellt, ist eine diastolische Herzinsuffizienz mit Belastungsluftnot und belastungsabhängigen Tachykardien am häufigsten. Bei jüngeren Patienten können insbesondere bei sportlicher Betätigung Rhythmusstörungen auftreten.

Typische bzw. atypische Angina pectoris, besonders bei jungen Patienten, kann zur Diagnose führen. Es erleben 15–25% der Patienten eine Synkope oder eine Präsynkope. Treten die Synkopen in jungen Jahren auf, ist der Phänotyp der HCM mit einer gesteigerten Inzidenz des plötzlichen Herztodes assoziiert (Spirito et al. 1997). Gelegentlich finden sich auch harmlosere supra-ventrikuläre Rhythmusstörungen.

Als Risikoprädiktoren, an einem **plötzlichen Herztod** bei HCM zu versterben, sind nach McKenna u. Behr (2002) anzusehen:

- überlebter Herz-Kreislauf-Stillstand,
- plötzliche Herztode in der Familie,
- ventrikuläre Tachykardien,

- Synkopen,
- inadäquater Blutdruckanstieg (<25 mmHg) unter Belastung,
- massive linksventrikuläre Myokardhypertrophie (>30 mm).

Befund

Die körperliche Untersuchung ist meist unergiebig. Ein verstärkter Herzspitzenstoß kann gelegentlich getastet werden. Ein vierter Herzton kann vorkommen, da die atriale Systole durch die erschwerte Füllung des steifen linken Ventrikels vermehrt ist. Ein **systolisches Austreibungsgeräusch** wird in der Regel über dem Aortenareal gehört. Da häufig eine Mitralinsuffizienz vorliegt, kommt es in diesen Fällen zu einem Holsystolikum mit Ausstrahlung in die Axilla.

Plötzliches Aufstehen (d. h. orthostatische Belastung) und ein Valsalva-Manöver reduzieren Vorlast bzw. Nachlast. Dies führt zu einer relativen Verkleinerung des Ventrikels und zu einer Zunahme des Ausflusstraktgradienten und kann in einer Intensivierung des systolischen Geräusches hörbar werden. Positiv-inotrope Substanzen wie Isoprenalin erhöhen den Druckgradienten durch eine gesteigerte Kontraktilität und eine relative Verminderung der enddiastolischen Volumina.

Nitrate bzw. Amylnitrit (**Cave:** Blutdruckabfälle) können den Geräuschcharakter im Sinne einer Verstärkung variieren. Eine Tachykardie sowie eine Hypovolämie führen zu einer Abnahme der Ventrikelgröße und damit zu einer Zunahme der Intensität des Geräusches. Eine Nachlasterhöhung, z. B. durch ein Hockmanöver oder durch vasokonstriktive Substanzen (α -Adrenozeptoragonisten), reduziert das Geräusch. Ebenso führt eine Verminderung der Inotropie durch negativ-inotrope Substanzen (β -Blocker, Inhalationsanästhetika, Antiarrhythmika) zu einer Abnahme des Geräusches.

12.2.6 Technisch gestützte Diagnostik

Elektrokardiographie

Das Elektrokardiogramm ist bei über 85% der Patienten pathologisch verändert. Diese Veränderungen sind allerdings nicht spezifisch.

- Die EKG-Diagnose der HCM spielt besonders bei Kindern eine Rolle, da die Interpretation des Echokardiogramms aufgrund starker wachstumsbedingter Schwankungen oft problematisch ist.

Es können dabei die typischen elektrokardiographischen Hypertrophiezeichen hinweisend auf eine HCM sein. Der Sokolow-Index ist in der Regel positiv. Repolarisationsstörungen können vorkommen. Pathologische Q-Zacken treten bei 25–50% der Patienten auf. Man spricht in diesem Fall von einem sog. Pseudoinfarkt-EKG.

Das Auftreten von pathologischen Q-Zacken in den Vorderwandableitungen ist mit einer besonders ausgeprägten septalen Hypertrophie assoziiert. Hohe T-Wellen können bei allen Formen der HCM auftreten. Besonders häufig sind sie bei der japanischen Form der spitzenbetonten HCM.

Langzeit-EKG

Von den erkrankten Erwachsenen haben 25% nichtanhaltende VT (McKenna et al. 1981; Maron et al. 1981). Vorhoffrhythmusstörungen finden sich bei bis zu 50% der Patienten. Bei Diagnostikstellung findet sich Vorhofflimmern in 5% der Fälle, weitere

10% kommen in den nachfolgenden 5 Jahren hinzu (Robinson et al. 1990). Bei höhergradigen Formen einer HCM kann das Auftreten eines Vorhofflimmerns durch den Wegfall der atrialen Systole akut zu hämodynamischen Dekompensationen bis hin zur Reanimationspflichtigkeit führen (Stafford et al. 1986).

Echokardiographie

Echokardiographische Kriterien zur Diagnose einer HCM sind die ausgeprägte und gelegentlich isolierte Septumhypertrophie, die systolische Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels (SAM), ein mittelsystolischer Schluss der Aortenklappe, eine häufig vorliegende Mitralinsuffizienz sowie eine Hypokontraktilität des steifen und wandstarken Septums. Die Ventrikeldimensionen sind häufig verkleinert.

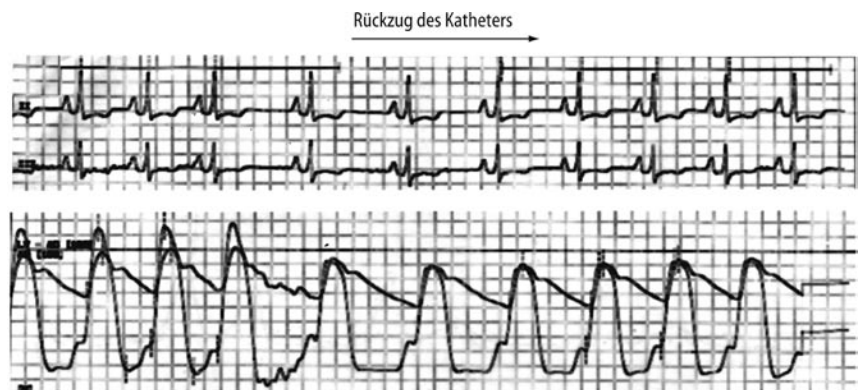
In der 2D-Echokardiographie kann das Septum im Längsschnitt dargestellt werden. Eine Ausflusstraktobstruktion kann hierdurch direkt gezeigt werden. Die systolische Vorwärtsbewegung des Septums kommt durch ein »Ansaugen« des vorderen Mitralsegels durch den scharfen Jet im Ausflusstrakt zustande. Man spricht auch vom **Venturi-Effekt** (Spirito u. Maron 1984; ■ Abb. 12.2). Der das vordere Mitralsegel haltende Papillarmuskel kann einen pathologischen Ansatz in der Ventrikelspitze aufweisen.

Dopplerechokardiographisch ist es möglich den Druckgradienten zu bestimmen. Die Berechnung des Druckgradienten erfolgt nach der Bernoulli-Gleichung, wonach der Druckgradient $4 \times V_{\max}^2$ beträgt. (V_{\max} ist die maximale dopplerechokardiographisch bestimmte Flussgeschwindigkeit im Ausflusstrakt.)



■ **Abb. 12.2.** Echokardiographische Darstellung (M-Mode-Echokardiographie, kurze Achse) eines Herzens mit HCM. Es bestehen eine Septumhypertrophie und eine SAM

■ **Abb. 12.3.** Rückzug eines druckregistrierenden Herzkatheters aus der Herzspitze in den linksventrikulären Ausflusstrakt (distal der Obstruktion). Es ist zu sehen, dass es zu einem Drucksprung mit Angleich an die simultan registrierten aortalen Drücke kommt



Die meisten Patienten mit HCM weisen einen Ruhegradienten im Ausflusstrakt auf. Der Gradient kann entsprechend dem Auskultationsphänomen durch

- positiv-inotrope Substanzen (β -Adrenozeptoragonisten, PDE-Hemmstoffe),
- Vasodilatoren (Nitrate) oder
- das Valsalva-Manöver

verstärkt werden. Hieraus wird ersichtlich, dass der variable Ausflusstraktgradient nicht nur durch die Obstruktion, sondern auch durch den Kontraktionszustand und die Größe des linken Ventrikels zustande kommt.

➤ Der Ruhedruckgradient spiegelt die Gefährdung und die Beeinträchtigung des Patienten im täglichen Leben (z. B. bei körperlicher Belastung) nur ungenau wider.

Darüber hinaus können mithilfe der Doppler- und Gewebedopplerechokardiographie Zeichen einer diastolischen Funktionsstörung untersucht werden.

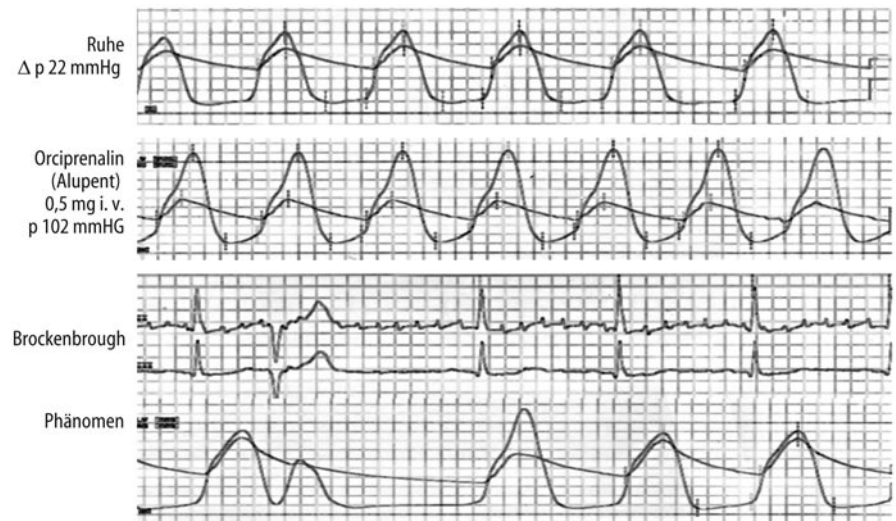
Herzkatheteruntersuchung

Die Herzkatheteruntersuchung dient der genauen Messung der Hämodynamik und der Planung einer Intervention. Eine Koronarangiographie ist insbesondere bei Vorliegen von pektangiformen Beschwerden durchzuführen. Bei einem Ausflusstraktgradienten lässt sich durch Zurückziehen eines Katheters von der Ventrikelspitze in den Ausflusstrakt häufig ein Druckgradient nachweisen (■ Abb. 12.3). Der Druckgradient kann durch Provokationsmanöver (Katecholamine, Valsalva-Manöver) variiert werden. Ein typisches Beispiel ist in ■ Abb. 12.4 gezeigt.

Bei Auftreten von Extrasystolen kommt es zu einem Anstieg des Druckgradienten. Dieser entsteht durch eine postextrasystolische Potenzierung der linksventrikulären Kontraktion mit einem deutlichen Anstieg des intraventrikulären Druckes proximal der Ausflussbahnobstruktion. Die aortale Druckkurve zeigt einen Abfall des Druckes; dies kommt durch die Zunahme der Obstruktion bei gesteigerter Kontraktilität des linken Ventrikels zustande. Dieses Phänomen wird auch **Brockenbrough-Zeichen** genannt (■ Abb. 12.4).

Aufgrund der starken Hypertrophie sowie der Relaxations- und Compliance-Störung steigt häufig der diastolische Druck im linken Ventrikel bis hin zu einem diastolischen Druckangleich im Sinne einer restriktiven Füllungsstörung. Der pulmonale Kapillardruck kann erhöht sein. Bei Vorliegen einer höhergradigen Mitralinsuffizienz kann eine prominente v-Welle in der pulmonalkapillären Druckkurve registriert werden.

■ **Abb. 12.4.** Druckgradient zwischen der Ventrikelspitze und der Aorta in Ruhe (*oben*) und während Gabe von 0,5 mg Orciprenalin (Alupent) i. v. Es kommt zu einem Anstieg des Druckgradienten von 22 mmHg auf 102 mmHg. Nach Auslösung einer Extrasystole steigt der Druckgradient beim postextrasystolischen Schlag signifikant an (Brockenbrough-Phänomen)



In der 90°-LAO-Darstellung (links-anterior-obliquier Strahlengang, ■ Abb. 12.5) der LV-Angiographie zeigt sich eine subvalvuläre Einschnürung des Ventrikels. Mittventrikuläre Obstruktionen können am besten in der 30°-RAO (rechtsanterior-obliquier)-Projektion dargestellt werden.

In der Koronarangiographie finden sich häufig normal große Arterien. Die intrakoronare Dopplerflussmessung belegt häufig eine eingeschränkte Koronarreserve. In schweren Fällen kann eine systolische Flussstauung beobachtet werden (Akasaka et al. 1994).

Thoraxröntgenaufnahme

Die Thoraxröntgenuntersuchung eignet sich nicht für die primäre Diagnostik. Das Herz kann normal groß sein. Gelegentlich findet sich eine rechts- bzw. linksventrikuläre oder auch biventrikuläre Vergrößerung des Herzschattens. Eine zentralvenöse oder pulmonalvenöse Stauung kann in Abhängigkeit vom Kompensationsgrad auftreten.

Magnetresonanztomographie

In der Regel reicht eine Echokardiographie zur Diagnosestellung aus. Bei komplexeren Fällen (z. B. Beteiligung der Herzspitze) kann ein MRT geeignet sein, die Kardiomyopathie morphologisch genauer darzustellen.

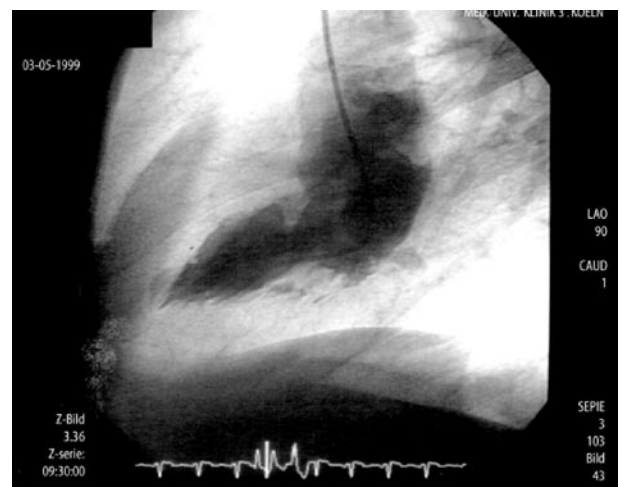
12.2.7 Therapie

Medikamentöse Therapie

Die β -Blocker-Therapie vermindert über ihre negativ-inotropen Wirkungen den Ausflusstraktgradienten. Bei Kontraindikationen können Kalziumantagonisten mit frequenzverlangsamender und negativ-inotroper Wirkung (typischerweise Verapamil) gegeben werden. Bei beiden Substanzklassen führt die Verminderung der Herzfrequenz zu einer Verlängerung der Diastole und kann somit die durch die diastolische Dysfunktion entstehende Symptomatik mildern.

⚠ Cave

Die Nachlastsenkung durch Kalziumantagonisten kann bei fixierter Ausflusstraktobstruktion gefährlich sein, da sie zu unvorhersehbaren Blutdruckabfällen führen kann.



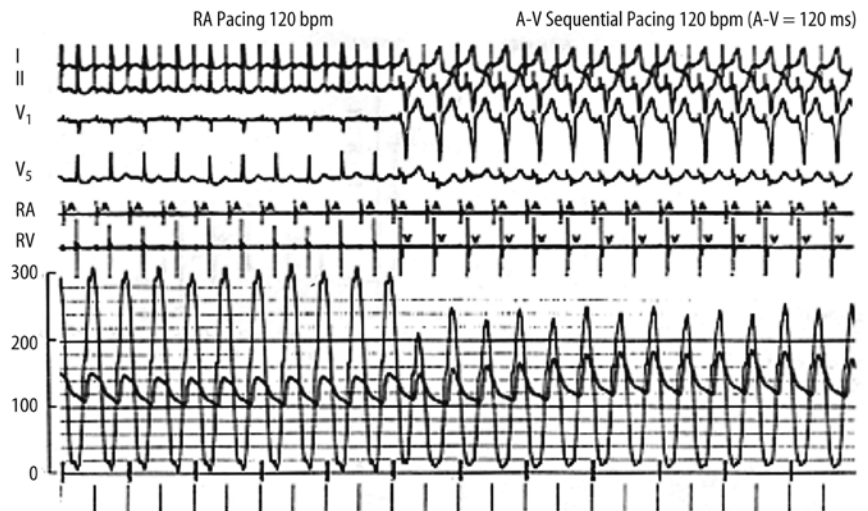
■ **Abb. 12.5.** LV-Angiographie (90°-LAO) bei einem 64-jährigen männlichen Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie. Unterhalb des Ausflusstraktes ist eine systolische Einschnürung des Ventrikels zu beobachten

Klare Hinweise für eine prognostisch günstige Wirkung dieser Therapien existieren nicht. Beim Auftreten von potenziell malignen Rhythmusstörungen ist eine Therapie mit Amiodaron nur im Ausnahmefall ausreichend. Hier ist die Implantation eines ICD das Mittel der Wahl (► Kap. 3). Diese ist bei Risikopatienten (s. oben) auch als Primärprophylaxe zu diskutieren. Amiodaron kann jedoch als Rezidivprophylaxe bei Vorhofflimmern von Bedeutung sein.

Operative Therapie

Als Methode der Wahl bei hochsymptomatischen und auf eine medikamentöse nicht ansprechenden Patienten mit HCM und hohem Ausflusstraktgradienten ist mittlerweile die katheterinterventionelle transkutane myokardiale Septumablation (s. unten) etabliert. Die Indikation zur operativen Therapie ist nur noch in Ausnahmefällen gegeben, z. B. bei gleichzeitig erforderlicher operativer Myokardrevaskularisation oder Klappenoperation. Die Myektomie-Myotomie-Prozedur führt dabei in 95% der Fälle zu einer signifikanten Reduktion des Ausflusstraktgradienten

■ **Abb. 12.6.** Schrittmachertherapie bei HCM. Bei Umstellen des Schrittmachers auf AV-sequenzielle Stimulation ausgehend von einer Vorhofstimulation mit identischer Frequenz (120 Schläge/min) fällt der Druckgradienten signifikant ab



ten. Die Mitralinsuffizienz verbessert sich bei 70% der Patienten. Gelegentlich kann allerdings eine Mitralklappenrekonstruktion bzw. -ersatzoperation notwendig werden. Die operative Mortalität ist hoch und wird mit 2–5% in erfahrenen operativen Zentren beziffert.

Schrittmachertherapie

Die Implantation eines DDD-Schrittmachers kann über eine Optimierung der atrialen Füllung und über eine Veränderung der Erregung des linken Ventrikels (von apikal nach basal) eine deutliche Abnahme des linksventrikulären Druckgradienten herbeiführen. Diese Effekte können akut auftreten (■ Abb. 12.6; Fana-napazir et al. 1994) und zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik führen.

Weitere prospektive Studien sind allerdings notwendig, um die Bedeutung dieser Therapieform sicherzustellen, da mehrere Studien den Stellenwert einer primären Schrittmacherimplantation infrage stellen (Maron et al. 1999).

Transkutane myokardiale Septumablation

Die transkutane myokardiale Septumablation stellt heute bei ineffektiver medikamentöser Therapie die Methode der Wahl dar. Bei dieser interventionell durchgeführten kardiologischen Therapie werden der erste oder die nachgeordneten kräftigen Septaläste sondiert und durch Injektion von hochprozentigem Alkohol verschlossen (Sigwart 1995; Gleichmann et al. 1996). Die resultierende Infarzierung des septalen Myokards kann zu einer deutlichen Abnahme der septalen Wanddicke und im weiteren Verlauf des dynamischen Ausflusstraktgradienten führen.

Deutliche symptomatische Verbesserungen durch eine Abnahme des Druckgradienten und eine Verminderung des linksventrikulären Remodeling im Langzeitverlauf wurden berichtet. Daten zur prognostischen Wirkung dieser Prozedur stehen allerdings aus. Mittlerweile sind viele Patienten mit dieser Methode behandelt worden. In Deutschland besteht ein Register zur Überwachung der Patienten und zur endgültigen Beurteilung der Langzeitergebnisse.

Eine HCM vor und nach septaler Ablation ist in ■ Abb. 12.7 dargestellt. Der Ruhedruckgradient änderte sich um 8 mmHg; dagegen waren die stimulierten Druckgradienten durch Valsalva-Manöver, Katecholamininjektion und postextrasystolische Po-

tenzierung wesentlich deutlicher reduziert. Idealerweise wird die Durchblutung der subvalvulären Obstruktion durch den entsprechenden Septalast echokardiographisch vor Einbringen des Alkohols kontrolliert, indem Echoktrastmittel selektiv in den Septalast injiziert wird. Die erste Langzeitnachsbeobachtung wurde 2002 publiziert. Nach $3,0 \pm 1,3$ Jahren wurde durch die Septumablation eine nachhaltige Reduktion des Druckgradienten mit einer deutlichen Verbesserung der Belastbarkeit und der Symptomatik erzielt (Shamim et al. 2002). Nach der Intervention benötigten 27% der Patienten eine dauerhafte Schrittmacherversorgung. Mit zunehmender Erfahrung mit dieser Methode in spezialisierten Zentren und unter Verwendung von Echoktrastmittel sollte eine dauerhafte Schrittmacherversorgung jedoch in weniger als 10% der Fälle erforderlich sein.

Prospektive und randomisierte Studien, die insbesondere die Prognose einzelner Therapieverfahren vergleichen, sind für die Zukunft erforderlich.

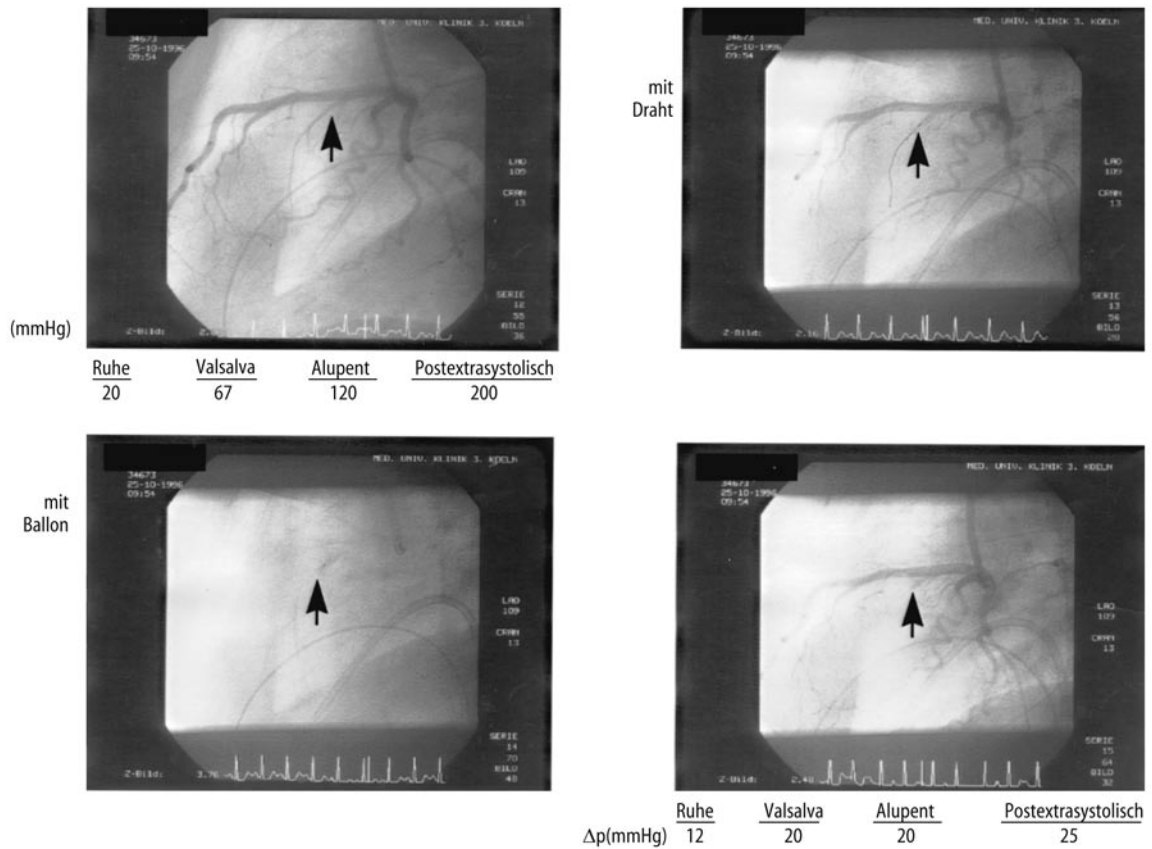
12.3 Restriktive Kardiomyopathie

Definition

Die restriktive Kardiomyopathie ist selten und zeichnet sich durch eine zunehmende Steifigkeit des Herzens mit Beteiligung des Myokards, des Interstitiums und des Endokards aus (Kushawa et al. 1997). Die Steifigkeit kann durch eine vermehrte endomyokardiale Fibrosierung, aber auch durch Einlagerung von Proteinen (z. B. Amyloid) bedingt sein. Das Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung korreliert dabei nicht zwingend mit den histopathologischen Veränderungen (Keren u. Popp 1992).

12.3.1 Funktionelle Charakteristika

Die Herzinsuffizienz durch eine diastolische Funktionsstörung, die auf einer eingeschränkten Compliance (Dehnbarkeit) des linken Ventrikels beruht, steht als klinische Symptomatik im Vordergrund. Die Folge ist ein rascher frühdiastolischer Druckabfall, der von einem schnellen mitt- bis enddiastolischen Druckanstieg



■ **Abb. 12.7.** Septalastokklusion mit Alkohol bei HCM: Ein kräftiger Septalast wird mit einem Draht sondiert. Nach Inflation eines kleinen Ballons wird Alkohol injiziert. Nach Zurückziehen des Katheters und des Ballons

bleibt der Septalast verschlossen. Es kommt zu einer signifikanten Verminderung der unter Valsalva und Orciprenalin (Alupent) sowie der postextrasystolisch verstärkten Druckgradienten

auf ein diastolisches Druckplateau gefolgt ist. In den Druckkurven resultiert ein charakteristischer Verlauf, den man auch als »Dip-plateau«-Phänomen« oder »Square-root«-Zeichen bezeichnet (Abelmann u. Lorell 1989; Shabetai 1992). Differenzialdiagnostisch ist hier die Pericarditis constrictiva auszuschließen, bei der der systolische Pulmonalarterienendruck normal oder nur gering erhöht ist (i. Allg. $PAP_{sys} < 50$ mmHg), während der diastolische Plateaudruck im rechten Ventrikel deutlich erhöht ist (mehr als ein Drittel des systolischen rechtsventrikulären Drucks).

Im Sinusrhythmus muss bei restriktiver Kardiomyopathie eine vermehrte Vorhoffätigkeit die eingeschränkte ventrikuläre Füllung kompensieren, sodass sich eine ausgeprägte Dilatation der Vorhöfe entwickelt (Child u. Perloff 1988). Bei körperlicher Belastung oder beim Auftreten von tachykardem Vorhofflimmern kommt es zu einer zusätzlichen Erhöhung der diastolischen Füllungsdrücke und häufig zu einem Rückstau in die Lunge, der klinisch als Belastungs- oder auch Ruhedyspnoe imponiert.

➔ Tritt Vorhofflimmern auf, fehlt die Ventrikelfüllung durch die atriale Systole. Dies führt bei Patienten mit restriktiver Kardiomyopathie klinisch häufig zu einem Leistungsknick oder sogar zu einem akuten Lungenödem.

Der zentrale Venendruck ist erhöht. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich häufig ein Pulsus paradoxus oder sog. Kussmaul-Zeichen, bei dem der Venendruck bei Inspiration ansteigt.

12.3.2 Basisdiagnostik

Die invasive Druckmessung im Rahmen einer Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung und ggf. eine Myokardbiopsie sind wegweisend für die Diagnostik einer restriktiven Kardiomyopathie. Die Diagnose kann in der Regel jedoch bereits durch die transthorakale Echokardiographie mit transmitralem Dopplerfluss und Gewebedoppler gestellt werden. Der transmitrale Fluss zeigt im Sinusrhythmus eine Reduktion der A-Welle, d. h. der atrialen Füllung in der Spätdiastole bei betonter E-Welle und verkürzter Dezelerationszeit sowie isovolumetrischer Relaxationszeit. Ein typisches Zeichen in der 2D-Echokardiographie sind die dilatierten Vorhöfe bei normal großen oder im Volumen sogar verkleinerten Ventrikeln. Diese können eine Zunahme der Wanddicken aufweisen. Die systolische Funktion ist dabei lange erhalten, kann jedoch im Spätstadium der Erkrankung auch eingeschränkt sein. Im EKG finden sich im Gegensatz zur HCM oft eine periphere Niedervoltage sowie uncharakteristische Repolarisationsstörungen. Vorhofflimmern ist aufgrund der atrialen Dilatation häufig.

12.3.3 Einteilungskriterien

Eine Gliederung verschiedener Typen der restriktiven Kardiomyopathie kann pathogenetisch erfolgen. Zu den primären restriktiven Kardiomyopathien zählen dabei:

- idiopathische restriktive Kardiomyopathie,
- Löffler-Kardiomyopathie,
- Endomyokardfibrose und
- hypereosinophiles Syndrom.

Bei den sekundären Formen unterscheidet man infiltrative Herzkrankungen sowie Speichererkrankungen des Herzens:

- infiltrative Herzkrankungen:
 - Amyloidose,
 - Sarkoidose und
 - Bestrahlungskardiomyopathie als Folge einer Strahlenperimyokarditis durch hohe Strahlendosen, wie sie früher in der Onkologie verwandt wurden.
- Speichererkrankungen:
 - Hämochromatose,
 - Glykogenspeichererkrankungen und
 - Morbus Fabry.

12.3.4 Primäre restriktive Kardiomyopathien

Idiopathische restriktive Kardiomyopathie

Definition

Die primäre, idiopathische restriktive Kardiomyopathie ist durch eine normale systolische Pumpfunktion mit normaler Größe der Ventrikel, eine Dilatation der Vorhöfe und ein restriktives Füllungsmuster charakterisiert, das nicht durch infiltrative Prozesse verursacht ist.

In der Lichtmikroskopie zeigt sich oft eine ausgeprägte interstitielle Fibrose (McManus et al. 1981). Diese kann ubiquitär im Myokard, aber auch fokal auftreten.

Vorkommen

In der Regel handelt es sich bei der idiopathischen restriktiven Kardiomyopathie um eine sporadische Erkrankung. Es ist allerdings auch eine familiäre Häufung beschrieben. Kürzlich konnte beispielsweise eine »Missense«-Mutation im Gen von Troponin I bei Patienten mit restriktiver Kardiomyopathie gezeigt werden. Molekulargenetisch findet sich hierbei eine Überlappung zur HCM, die jedoch nicht durch ein restriktives Füllungsmuster gekennzeichnet ist. Eine Assoziation zu einer Myopathie mit AV-Blockierung wurde in 5 Generationen einer italienischen Familie beschrieben (Kushawa et al. 1997; Katritsis et al. 1991; Fitzpatrick et al. 1990).

Diagnostik

Die Diagnose wird durch die Dopplerechokardiographie und die Herzkatheteruntersuchung gestellt. Die Dopplerechokardiographie ergibt ein restriktives Füllungsmuster im transmittalen Dopplerflussprofil und im Gewebedoppler. Die Herzkatheteruntersuchung ist durch einen diastolischen Druckangleich in allen Herzhöhlen mit einem typischen Dip-Plateau-Phänomen gekennzeichnet. Die Myokardbiopsie zeigt häufig eine Myokardhypertrophie und eine interstitielle Fibrose. Dieser Befund kann variabel sein. Dementsprechend dient die Myokardbiopsie eher dem Ausschluss anderer Erkrankungen, insbesondere von Speichererkrankungen, als dass sie in der primären Diagnostik der restriktiven Kardiomyopathie hilfreich wäre.

Löffler-Endomyokardfibrose

Definition

Die Löffler-Endomyokardfibrose (Endocarditis parietalis fibroplastica) ist durch eine ausgedehnte Verdickung und Fibrosierung des linksventrikulären Endokards charakterisiert. Oft tritt sie mit einer Prädilektionsstelle an der Herzspitze auf. Sie wird als eine Untergruppe des hypereosinophilen Syndroms angesehen.

Symptomatik

Die klinische Symptomatik zeichnet sich durch die einer Stauungsherzinsuffizienz aus. Das klinische Bild weist dabei große Überschneidungen zu anderen Formen der restriktiven Kardiomyopathie bzw. der konstriktiven Perikarditis mit Tachykardie und Stauung der Leber, Milzvergrößerung sowie serösen Pleurargüssen und peripheren Ödemen auf. Häufig ist die Entwicklung parietaler Thromben, die Ursache für thrombembolische Komplikationen sein können.

- Charakteristisch für die Löffler-Endomyokardfibrose ist eine konstante Erhöhung der Eosinophilen im Blut (1500 Eosinophile/mm³).

Andere Ursachen der Eosinophilie müssen ausgeschlossen werden.

Pathogenese

Pathogenetisch wird die Eosinophilie mit einer Protozoen- oder Parasiteninfektion, mit Malignomen (insbesondere Leukämien) oder allergischen Erkrankungen und Autoimmunprozessen in Verbindung gebracht. Dies spricht für eine pathogenetische Rolle der Eosinophilen und den aus ihnen freigesetzten Mediatoren bei der Entstehung dieser Erkrankung. Histologisch lassen sich endomyokardiale Infiltrationen von Eosinophilen sowie Nekrosen und Vernarbungen nachweisen.

Vorkommen

Die Löffler-Endokarditis kommt weltweit vor. Sie ist bei Männern häufiger und kann bereits bei unter 50-Jährigen auftreten.

Therapie

Im Vordergrund stehen eine symptomatische Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz sowie die Prophylaxe kardialer Embolien durch eine therapeutische Antikoagulation. Steroide können wirksam sein, ggf. auch in Kombination mit Hydroxycarbamid oder Vinca-Alkaloiden. Bei Therapieversagern kann eine Kombination mit Cytarabin und 6-Thioguanin erfolgen. Therapieversuche mit Sulfonylharnstoff und Interferon sowie mithilfe der Plasma- und Leukapherese wurden bei geringen Patientenzahlen durchgeführt (Berger et al. 1994; Weller u. Bublely 1994; Felice et al. 1993). Eine chirurgische Therapie ist den späteren Stadien vorbehalten, die mit schweren fibrotischen Veränderungen einhergehen.

Hyper eosinophiles Syndrom

Während die Löffler-Endokarditis weltweit vorkommt, ist das hyper eosinophile Syndrom insbesondere in Afrika und in äquatorialen Ländern verbreitet. Es handelt sich dabei um ein mit der Löffler-Endokarditis verwandtes Krankheitsbild und zeichnet sich ebenfalls durch eine persistierende Eosinophilie, durch die endomyokardiale Fibrose sowie den Ausschluss anderer die

■ **Tab. 12.1.** Häufigkeit des Organbefalls beim hypereosinophilen Syndrom

Organ	Häufigkeit [%]
Herz	93
Haut, Muskulatur	64
Nervensystem	54
Leber, Lunge, Magen-Darm-Trakt	43
Nieren	36

Eosinophilie verursachenden Erkrankungen (z. B. Aspergillose, Churg-Strauss-Syndrom) aus. Andere Organmanifestationen kommen vor (■ Tab. 12.1).

Pathogenese

Sowohl die Endomyokarderkrankung beim hypereosinophilen Syndrom wie auch die Löffler-Endokarditis sind wahrscheinlich Unterformen einer gleichen oder sehr ähnlichen Erkrankung. Die Eosinophilen scheinen dabei toxische Produkte freizusetzen, die möglicherweise den Endokardschaden hervorrufen. Insgesamt ist gegenwärtig wenig über die Pathogenese dieser Erkrankungen bekannt.

Vorkommen

Die Erkrankung ist bei Männern häufiger als bei Frauen (9:1). Sie kommt auch bei Kindern vor und ist im fünften Lebensjahrzehnt am häufigsten.

Klinische Symptome

Beim hypereosinophilen Syndrom sind die Organe in der in ■ Tab. 12.1 genannten Häufigkeit betroffen.

In etwa 75% der Fälle kommt es zum Bild einer restriktiven Kardiomyopathie. Klappeninsuffizienz wie Mitralinsuffizienzen und gelegentlich eine Trikuspidalinsuffizienz sind häufig. Neben der Endokardfibrose liegen häufig thrombotische Auflagerungen an den Herzinnenwänden vor. Diese betreffen sowohl den Vorhof als auch den Ventrikel und können zu peripheren Embolien führen.

12.3.5 Infiltrative Formen der sekundären restriktiven Kardiomyopathien

Amyloidose

Definition

Bei der kardialen Amyloidose handelt es sich um eine restriktive Erkrankung des Herzens, die im Zusammenhang mit einer immunologisch-onkologischen Grunderkrankung gehäuft vorkommt.

Ätiologie und Pathogenese

Amyloidosen sind eine heterogene Gruppe von Systemerkrankungen, die durch die Ablagerung von Amyloidfibrillen in den Extrazellulärraum charakterisiert sind. Bei den systemischen Amyloidosen ist das Herz in der pathologischen Untersuchung fast immer betroffen, obwohl eine klinisch manifeste Kardiomyopathie nur bei einem Drittel der Patienten in Erscheinung tritt

(Gertz u. Kyle 1991). Andere Manifestationen finden sich häufig in der Leber, an den Nieren im Sinne eines nephrotischen Syndroms sowie im peripheren Nervensystem als periphere Neuropathie. Die primäre kardiale Amyloidose (AL-Typ) bildet Fibrillen, die aus κ - oder λ -Immunglobulinleichtketten zusammengesetzt sind.

➤ Bei der primären kardialen Amyloidose sterben 50% der Patienten durch eine Herzinsuffizienz oder Arrhythmien.

Bei der autosomal-dominant vererbten familiären Amyloidose finden sich Mutationen eines Präalbuminproteins (Transthyretin). Die kardiale Beteiligung wird hierbei klinisch spät apparent. Häufig ist dann auch das Reizleitungssystem betroffen.

Eine kardiale Beteiligung bei sekundärer Amyloidose (AA-Typ) ist selten.

Klinische Symptome

Am häufigsten ist als Erstmanifestation eine diastolische Herzinsuffizienz nachweisbar, die durch die myokardiale Einlagerung von Amyloid hervorgerufen wird. Die Diagnose wird dabei durch das gestörte Füllungsmuster des linken Ventrikels in der Doppler- und Gewebedopplerechokardiographie gestellt. In der Herzkatheteruntersuchung zeigt sich ein typisches Dip-Plateau-Phänomen. Im Spätstadium kann auch eine systolische Funktionsstörung auftreten.

Pektangiforme Beschwerden können durch eine Verlegung distaler Koronararterien durch Amyloid auftreten. Die orthostatische Hypotonie, die in 10–15% der Fälle beobachtet wird, entsteht einerseits durch die Unfähigkeit des Herzens, bei Abnahme von Vor- und Nachlast das Schlagvolumen zu steigern und andererseits durch eine oft vorliegende autonome Neuropathie. Das Auftreten belastungsabhängiger Synkopen ist prognostisch ungünstig.

Diagnostik

Neben der Primärdiagnostik kann die Dopplerechokardiographie auch Hinweise auf die Prognose liefern. Bei einer frühdiastolischen Füllungszeit <150 ms ist die Prognose schlechter als bei einem Wert von >150 ms (Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit 49% gegenüber 92%, $p<0,01$; Klein et al. 1991). Diese Werte spiegeln möglicherweise die Erhöhung des Füllungsdruckes und somit die Steifigkeit des Ventrikels wider.

Durch die Myokardbiopsie kann der Amyloidtyp genau klassifiziert und die Diagnose morphologisch objektiviert werden. Die MRT kann bei der Beurteilung der Wanddicken und der Differenzialdiagnose zur Endomyokardfibrose hilfreich sein. Eine zunehmende diagnostische Bedeutung gewinnt darüber hinaus die Szintigraphie, insbesondere bei Patienten mit hereditärer Amyloidose.

Therapie

Die Therapie basiert auf einer optimalen Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz. Die Prognose der Patienten wird hierdurch jedoch nicht beeinflusst. Therapieversuche wurden mit Melphalan, Prednison und Kolchizin durchgeführt (Skinner et al. 1996; Kyle et al. 1997); hierbei führte die Therapie mit Melphalan plus Prednison zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (Kyle et al. 1997). Interferon zeigte keine Wirkung (Kyle et al. 1993). In den letzten Jahren konnte durch eine autologe Stammzelltherapie nach myeloablativer Chemotherapie bei der AL-Amyloidose gute Ergebnisse erzielt werden. Bis zu 50 % der Patienten erreichen

hierdurch eine komplette Remission mit zum Teil auch deutlicher Verbesserung der Herzfunktion. Allerdings ist die Peritransplantationsmortalität in den ersten 100 Tagen mit 13 % ausgesprochen hoch und liegt dabei etwa 5 mal höher als bei anderen hämatologischen Erkrankungen. Hier ist die sorgfältige Auswahl der geeigneten Patienten von zentraler Bedeutung.

Die Herztransplantation ist generell nicht empfohlen, da eine Amyloidose eine Systemerkrankung ist, die auch nach erfolgter Herztransplantation in anderen Organen fortschreiten kann. Einige Fallberichte mit gutem klinischen Erfolg liegen allerdings vor, insbesondere bei nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Eine interdisziplinäre Behandlung der Patienten in spezialisierten Zentren ist hier jedoch von entscheidender Bedeutung. Bei der familiären Amyloidose, die durch einen Transthyretindefekt hervorgerufen wird, kann bei schweren Verläufen eine Lebertransplantation erwogen werden, in Einzelfällen bei kardialer Beteiligung ggf. auch eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation.

Klinisch interessant ist die erhöhte Sensitivität des Herzens bei Amyloidose für Digoxin. Es wurde angenommen, dass die Digoxinbindung an Amyloidfibrillen verstärkt ist. Darüber hinaus wird eine ausgeprägte negativ-inotrope Wirkung von Kalziumkanalblockern (Verapamil, Nifedipin) beobachtet.

! Cave

Eine Nachlastsenkung kann zu starken Blutdruckabfällen führen, da durch die Füllungsbehinderung der versteiften Ventrikel in der Situation der peripheren Vasodilatation das Schlagvolumen nicht adäquat gesteigert werden kann.

Der Erhalt des Sinusrhythmus ist wichtig, um eine optimale Füllung des versteiften linken Ventrikels durch die Vorhofkontraktion zu ermöglichen.

Kardiale Sarkoidose

Definition

Bei der Sarkoidose (Morbus Boeck) finden sich in etwa 20% der Fälle epitheBei der Sarkoidose (Morbus Boeck)me im Herzen. Die klinische Manifestation ist vom Ausmaß des granulomatösen Umbaus des Herzens abhängig.

Eine Herzinsuffizienz ist eher in seltenen Fällen die Todesursache einer Sarkoidose. Häufiger sind dagegen Rhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien oder AV-Blockierungen. Bei ausgeprägter Myokardbeteiligung kann es in etwa 17% der Fälle zu einem plötzlichen Herztod durch ein Rhythmusereignis kommen.

Diagnostik

Dementsprechend zeigen sich im EKG:

- Verlängerung des AV-Intervalls,
- variable AV-Blockierungen und Schenkelblöcke,
- T-Negativierungen (oft mit einem Myokardinfarkt im Übergangsstadium zu verwechseln),
- Vorhofflimmern oder pathologische Q-Zacken (Sharma 1994).

Neben dem EKG kann die Echokardiographie Hinweise auf das Vorliegen einer kardialen Beteiligung beim Morbus Boeck liefern. Gelegentlich kann eine granulär-feinfleckige Myokardtextur nachgewiesen werden. Häufig ist auch eine Einschränkung der systolischen Funktion, z. T mit regionalen Wandbewegungsstörungen. Perikardergüsse können auftreten. Bei ausgedehnter

pulmonaler Sarkoidose mit interstitieller Fibrose und Rechts-herzbelastung ist der rechte Ventrikel meist dilatiert.

Durch die MRT können gelegentlich Myokardareale mit größerer Dichte (granulomatöser Umbau) diagnostiziert werden. In der Thalliummyokardszintigraphie zeigt sich ein fleckhaftes Aufnahmemuster des Radiopharmazeutikums.

Die endgültige Diagnose kann durch die Endomyokardbiopsie gestellt werden. Ist diese negativ, schließt der Befund allerdings eine kardiale Sarkoidose nicht aus, da die Biopsie in einem nichtbetroffenen Myokardareal entnommen sein könnte.

Therapie

Der Nachweis einer kardialen Beteiligung einer Sarkoidose sollte die aggressive Therapie der Grunderkrankung nach sich ziehen. Eine eventuelle Herzinsuffizienz ist leitliniengerecht zu behandeln. Die Implantation eines ICD kann darüber hinaus zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes sinnvoll sein.

12.3.6 Speichererkrankungen bei sekundären restriktiven Kardiomyopathien

Hämochromatose

Definition

Die Eisenspeichererkrankung betrifft Herz, Pankreas, Leber, Keimzellen und Haut. Eisen wird im gesamten Herzen einschließlich der Vorhöfe gespeichert. Dadurch kommt es neben einer restriktiven Füllungsstörung häufig zu einer dilatativen Kardiomyopathie, oft mit Zunahme der Wanddicke. Das Ausmaß der kardialen Beteiligung korreliert unmittelbar mit der Menge des eingelagerten Eisens (Cecchetti et al. 1991).

Die primäre idiopathische Hämochromatose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit einer Mutation des menschlichen Leukozytenantigens auf Chromosom 6. Sekundäre Hämochromatoseformen entstehen durch eine exogene Eisenüberladung, z. B. durch multiple Bluttransfusionen mit erheblichem gesteigertem Umsatz von Erythrozyten (z. B. bei Thalassämie), eine ineffektive Erythropoese und seltene Hämoglobinsynthesestörungen. Klinisch imponiert eine Trias aus Leberzirrhose, Diabetes mellitus und verstärkter Hautpigmentierung.

Die myokardiale Beteiligung bei Hämochromatose beinhaltet die Symptome einer Kardiomyopathie mit den entsprechenden Veränderungen in der Echokardiographie und im EKG.

Bei Auftreten einer ausgeprägten systolischen Dysfunktion ist die Prognose meist schlecht. Im Labor fällt ein erhöhtes Ferritin sowie ein erhöhtes Verhältnis zwischen den Plasmaeisenkonzentrationen und der Gesamteisenbindungskapazität auf. Die Ausscheidung von Eisen im Urin ist erhöht.

Die Therapie der Wahl besteht neben eisenarmer Diät und Alkoholkarenz aus Aderlässen (**Cave**: Vorliegen einer manifesten Herzinsuffizienz) und der Gabe von **Desferrioxamin** (bei Unverträglichkeit Deferiprone). Die Eisenausscheidung kann im Urin gemessen werden. Interessanterweise kann die Pumpfunktionsstörung partiell und manchmal auch komplett durch eine negative Eisenbilanz wiederhergestellt werden (Ruvers et al. 1987). Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist selbstverständlich die leitliniengerechte medikamentöse Therapie indiziert. Eine Herztransplantation oder auch eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation ist in Einzelfällen beschrieben.

Die betroffenen Patienten versterben meist an einem Leberversagen oder einem hepatozellulären Karzinom.

Glykogenspeichererkrankungen

Definition

Glykogenspeichererkrankungen sind seltene Erkrankungen, die in der Regel autosomal-rezessiv vererbt werden und bei denen es zu einer Ablagerung von Glykogen im Herzen und im Skelettmuskel kommt.

Bei der Pompe-Erkrankung (Glykogenose-Typ II) und der Cori-Erkrankung (Glykogenose-Typ III) kommt es zu einer kardialen Beteiligung mit einer Ablagerung von Glykogen im Herzen. Die Echokardiographie zeigt verdickte Wände, die einer HCM sehr ähnlich sein können. Eine Myokardbiopsie mit Bestimmung von Enzymaktivitäten kann die Diagnose sichern, insofern sie nicht bereits aus der quergestreiften Muskulatur bzw. Skelettmuskulatur gestellt wurde.

Die Therapie entspricht der üblichen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie.

Fabry-Erkrankung

Definition

Der Morbus Fabry ist eine Glykolipidspeicherkrankheit, die auf dem Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A beruht.

Es handelt sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Dementsprechend ist die Erkrankung besonders häufig und stark ausgeprägt bei Männern, während Frauen nur mildere Symptome erleiden oder klinische unauffällige Träger der Mutation sind. Es sind über 160 verschiedene Mutationen beschrieben. Die Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A kann direkt aus dem Serum bestimmt werden.

Ursache der Fabry-Erkrankung ist die Speicherung eines in Zellmembranen vorkommenden Strukturlipoids (Ceramidtrihexoid) zunächst in Lysosomen und später im Zytoplasma. Diese Substanz kann als pathologische Glykosphingolipidablagerung im Herzen, in der Haut, in den Nieren sowie in glatten Muskelzellen anderer Organe nachgewiesen werden. An der Haut zeigt sich ein sog. Angiokeratoma corporis diffusum. Am Auge kann mithilfe der Spaltlampe eine Cornea verticillata diagnostiziert werden. Isolierte Beteiligungen des Herzens sind beschrieben.

Eine kardiale Manifestation kann als restriktive Kardiomyopathie, aber auch als Myokardhypertrophie apparent werden. Vitien sowie gehäufte Myokardinfarkte sind zudem beschrieben (Perrot et al. 2002).

Eine Myokardbiopsie beweist die kardiale Beteiligung. Eine verminderte Aktivität der Plasma- α -Galaktosidase-A-Aktivität kann insbesondere bei den Formen mit ausschließlicher Beteiligung des Herzens gemessen werden (von Scheidt et al. 1991). Mittlerweile steht eine effektive Therapie durch eine Enzymsubstitution zur Verfügung, die auch zu einer funktionellen Verbesserung der Myokardfunktion führt.

Gaucher-Erkrankung

Definition

Beim Morbus Gaucher handelt es sich um eine seltene Defizienz der β -Glykosidase.

Die Folge ist eine Speicherung von Zerebrosiden im Herzen, in Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten und Gehirn. Myokardiale interstitielle Ablagerung des Zerebrosids führen zu einer diastolischen Dysfunktion. Auch Herzklappen können beteiligt sein.

Hoyer-Erkrankung

Definition

Bei der Hoyer-Erkrankung liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Mukopolysaccharidstoffwechsels vor.

Das Enzym α -Iduronidase in den Lysosomen verschiedener Zellen ist nur in verminderter Aktivität vorhanden. Dementsprechend füllen sich diese Zellen mit Mukopolysacchariden.

Das typische Hoyer-Syndrom zeigt Kleinwüchsigkeit, Korneatrübungen, eine typische Gesichtsstruktur sowie eine kardiale Beteiligung. Letztere besteht in Klappeninsuffizienzen, insbesondere der Mitralklappe und Aortenklappe, und einer eingeschränkten systolischen Pumpfunktion. Im EKG findet sich eine Niedervoltage bei echokardiographisch zu diagnostizierenden verdickten Wänden. Eine vorzeitige Neigung zur KHK wurde beschrieben.

12.4 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (früher: »rechtsventrikuläre Dysplasie«) ist ein seltenes Syndrom, das v. a. in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter auftritt (Marcus et al. 1982).

12.4.1 Ätiologie und Molekulargenetik

Die Inzidenz der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie wird auf ca. 1:5000 geschätzt. Es sind hierbei regionale Häufungen beschrieben, z. B. in Italien in der Region um Venedig sowie auf der griechischen Insel Naxos. Analysen von Familiensammeln ergaben, dass die Erkrankung einem autosomal-dominanten Vererbungsmodus mit unvollständiger Penetranz unterliegt (Marcus et al. 1982; Ruder et al. 1985). Durch molekulargenetische Analysen wurden mittlerweile 8 chromosomale Loci in 4 verschiedenen Genen entdeckt.

Es handelt sich dabei um Mutationen in den Genen des Ryanodinrezeptor-Typ 2, Desmoplakin, Plakophilin-2 sowie in der regulatorischen Untereinheit des TGF- β -Gens. Eine gesteigerte Häufigkeit des Vorkommens kardiotoxischer Viren wurde ebenfalls beschrieben (Bowles et al. 2002); die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist jedoch nicht als eine primär inflammatorische Erkrankung anzusehen.

12.4.2 Pathomorphologie und Pathophysiologie

Makroskopisch kommt es zu einer Dilatation des rechten Ventrikels. Der linke Ventrikel kann allerdings mitbetroffen sein, obwohl dies klinisch meist inapparent verläuft. Die rechtsventrikuläre Wand ist in der Regel verdünnt. Histopathologisch finden sich charakteristische fokale und nichtentzündliche Zelluntergänge. Die Kardiomyozyten sind durch Binde- und v. a. Fettgewebe ersetzt. Darüber hinaus finden sich in betroffenen Regionen

lymphozytäre Infiltrate (Thiene et al. 1990). Es sind dabei gehäuft der Ausflusstrakt, die inferobasalen und die apikalen Segmente des rechten Ventrikels betroffen.

12.4.3 Klinische Symptome

Rhythmusstörungen und Synkopen sind häufig Erstsymptom einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie. Neben ventrikulären kommen seltener auch supraventrikuläre Rhythmusstörungen vor. Die oft beträchtliche Einschränkung der rechtsventrikulären Pumpfunktion kann zur Rechtsherzinsuffizienz führen. Häufiger ist allerdings eine milde und klinisch inapparente Vergrößerung und Funktionsstörung des rechten Ventrikels. Das Krankheitsbild kann dabei in seiner Ausprägung sehr stark variieren (Hamid et al. 2002).

Die Prognose der rechtsventrikulären Kardiomyopathie ist aufgrund der hohen Dunkelziffer nicht genau bekannt. Es sind Fälle bei älteren Patienten beschrieben, bei denen die Erkrankung über viele Jahre asymptomatisch verlaufen ist.

12.4.4 Diagnostik

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik einer rechtsventrikulären Kardiomyopathie spielt die Anamnese, bei der gelegentlich eine familiäre Häufung des plötzlichen Herztodes erfragt werden kann (McKenna et al. 1994).

Elektrokardiogramm

Im EKG zeigen sich häufig ein Rechts- oder Linksschenkelblock sowie eine Abweichung der Herzachse nach rechts, negative T-Wellen in den rechtspräkordialen Ableitungen, ε-Wellen sowie ventrikuläre und supraventrikuläre Rhythmusstörungen (Fontaine et al. 1994). Reentry-Mechanismen können anhaltende ventrikuläre Arrhythmien auslösen (Yamabe et al. 1994). Bei klinischem Verdacht sind deshalb ggf. wiederholte Langzeit-EKG-Registrierungen sinnvoll.

Bildgebende Verfahren

Die rechtsventrikuläre Vergrößerung und oft auch Funktionseinschränkung kann durch die üblichen Verfahren wie Echokardiographie, MRT und ggf. eine rechtsventrikuläre Angiographie objektiviert werden.

Die Biopsie kann die fettige Degeneration und Fibrose der rechtsventrikulären Wand belegen. Da die Erkrankung allerdings häufig fokal auftritt, ist die Sensitivität dieser Methode eingeschränkt.

12.4.5 Therapie

Bei positiver Familienanamnese für plötzliche Herztode oder dem Nachweis maligner ventrikulärer Arrhythmien besteht die Indikation zur Implantation eines ICD. Da die ventrikulären Tachyarrhythmien und der plötzliche Herztod z. T. belastungsinduziert ist, sollten Leistungssport und kompetitive Wettkampfsportarten vermieden werden.

Insbesondere Patienten mit VT sollten zur weiteren Therapieplanung elektrophysiologisch untersucht werden. Eine erfolgreiche elektrophysiologische Ablationsbehandlung der ventriku-

lären Rhythmusstörungen ist möglich, allerdings sind die Rezidivraten hoch und liegen in Langzeitbeobachtungen bei über 50% nach 3 Jahren. Ansonsten können antiarrhythmisch wirkende Medikamente wie Sotalol, Amiodaron und β-Blocker eingesetzt werden. Bei der rechtsventrikulären Herzinsuffizienz besteht bei Vorliegen von Stauungszeichen natürlich die Diuretikabehandlung im Vordergrund.

12.4.6 Uhl-Erkrankung

Diese Erkrankung wurde erstmalig 1972 von Uhl beschrieben. Kennzeichnend ist eine ausgeprägte Verdünnung der Wand des rechten Ventrikels. Diese führt zu einer schweren rechtsventrikulären Dilatation mit resultierender Rechtsherzinsuffizienz. Die Erkrankung kann sich bereits im Säuglingsalter manifestieren. Männern und Frauen sind ähnlich häufig betroffen. Die Prognose ist ungünstig.

Obwohl die morphologischen Veränderungen des Morbus Uhl ähnlich einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie sind, scheint es sich doch um eine eigenständige Erkrankung zu handeln (Marcus 1997). Anders als bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie kommt es zu keiner fokalen Degeneration, sondern zu einer vollständigen fettigen Degeneration der gesamten rechtsventrikulären Wand. Diese Wand kann sich papierdünn darstellen. Auch hier gibt es Hinweise für eine gesteigerte apoptotische Aktivität, die sich nicht unbedingt auf das Herz beschränken muss, sondern auch am Knochenmark und an anderen Organen vorkommen kann (James 1994; Gerlis et al. 1993).

Die klinische Symptomatik der Uhl-Erkrankung ist durch eine ausgeprägte und häufig therapieresistente Rechtsherzinsuffizienz gekennzeichnet. Eine Herztransplantation stellt dabei oft die einzige Therapieoption dar. Maligne Rhythmusstörungen sind im Vergleich zur arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie eher selten.

12.5 Endokrin bedingte Kardiomyopathien

12.5.1 Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃) üben wichtige regulatorische Funktionen auf die Herzfunktion aus. Dementsprechend können Veränderungen im Schilddrüsenstoffwechsel im Sinne einer Hypo- oder Hyperthyreose ausgeprägte und z. T. lebensbedrohliche Veränderungen des Herzrhythmus und der Kontraktilität hervorrufen.

Klinische Symptome Hyperthyreose

Typische Symptome der Hyperthyreose neben Tremor, gesteigerter psychischer Erregbarkeit, Hitzeintoleranz und vermehrtem Appetit, assoziiert mit Gewichtsverlust und Durchfällen, können kardiale Beschwerden im Sinne von Herzklopfen, Luftnot, Angina-pectoris-Anfällen sowie Tachykardien und eine erhöhte Blutdruckamplitude bis hin zu einem v. a. systolischen Bluthochdruck sein. Vorhofflimmern ist häufig und kann auch ohne vorbestehende Herzerkrankung auftreten. Auch eine Dekompensation einer Herzinsuffizienz kann ein Erstsymptom einer Hyperthyreose darstellen.

Die Tachykardien und das vom Patienten geschilderte subjektive »Herzklopfen« sind durch eine gesteigerte Ansprechbarkeit des Herzens auf Katecholamine bedingt. Die Dichte kardialer β -Rezeptoren ist bei Hyperthyreose erhöht, obgleich es nicht zu einer Erhöhung zirkulierender Katecholamine kommt (Polikar et al. 1993; Fagius et al. 1990).

Hypothyreose

Die Hypothyreose ist durch die klinischen Zeichen einer adrenergen Hyposensitivität charakterisiert. Dies sind Schwäche, Energiemangel, Kälteintoleranz, Gewichtszunahme, trockene Haut, Veränderungen der Stimme, das typische Myxödem und eine Bradykardie. Am Tiermodell wird auch die Kontraktionsgeschwindigkeit des Herzens langsamer.

Im Thoraxröntgenbild kann die Herzsilhouette breiter werden; dies kann Ausdruck einer linksventrikulären Dilatation oder aber auch eines Perikardergusses sein. Eine chronische Hypothyreose erhöht darüber hinaus das Risiko eine KHK zu entwickeln.

Therapie Hyperthyreose

Die Therapie der Herzinsuffizienz und der oft bedrohlichen Tachykardie sollte akut durch die Gabe von β -Rezeptorenblockern erfolgen. Durch die Gabe des nichtselektiven β -Rezeptorenblockers **Propranolol** wird nicht nur die kardiale, durch β_1 -Adrenozeptoren vermittelte Symptomatik, sondern auch der durch β_2 -Adrenozeptoren bedingte Tremor behandelt. Möglicherweise kommt es auch über das biologisch inaktive reverse T_3 zu einem direkten Effekt von Propranolol auf die Konversion von T_3 in T_4 . **Thyreostatika** sollten sofort angewandt werden, um die Stoffwechselsituation zu normalisieren.

Im Fall einer β -Blocker-Unverträglichkeit (Asthma bronchiale) können frequenzwirksame Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil) die Symptome lindern. Eine Kardioversion kann bei persistierender Thyreotoxikose mit Vorhofflimmern versucht werden. Sie ist allerdings von geringen Erfolgsaussichten begleitet. Eine Rückführung in den Sinusrhythmus gelingt insbesondere beim jüngeren Patienten meist erst nach Normalisierung der Stoffwechselsituation.

! Cave

Auf thrombembolische Komplikationen ist zu achten. Dies ist insbesondere bei der thyreotoxischen Krise der Fall; hier kommt es durch eine Veränderung der Proteinbiosynthese auch zu einer Dysregulation der Gerinnungsfaktorsynthese.

Problematisch kann möglicherweise die notwendige medikamentöse Antikoagulation sein, da es durch einen schnellen Abbau von Gerinnungsfaktoren leicht zu Blutungskomplikationen kommen kann.

Die zugrunde liegende Ursache der Schilddrüsenfunktionsstörung muss erkannt und therapiert werden (z. B. Radiojodtherapie beim autonomen Adenom).

Hypothyreose

In der Therapie ist die langsame einschleichende Substitution mit T_3 und T_4 zu beachten. Eine zu schnelle Therapie kann Komplikationen auslösen, die einer Hyperthyreose ähnlich sind und sogar Myokardinfarkte induzieren können. Deshalb sollte die Substitutionstherapie mit einer niedrigen Dosis von 25–50 μ g/Tag begonnen werden.

Effekte von Amiodaron auf die Schilddrüsenfunktion

- Amiodaron ist eine stark jodhaltige Substanz, die dadurch erhebliche Effekte auf die Funktion der Schilddrüse haben kann.

Es sind 2 Mechanismen bekannt:

- Amiodaron hemmt die Umwandlung von T_4 zu T_3 . Dementsprechend findet man eine Reduktion der Serum- T_3 -Spiegel mit einem vorübergehenden Anstieg von TSH. Innerhalb einiger Tage oder Wochen wird ein Anstieg des T_4 -Spiegels beobachtet, gefolgt von einer Rückbildung des TSH-Werts zur Norm. Diese Patienten sind euthyreot, obwohl die T_4 -Spiegel erhöht sind.
- Amiodaron kann aber auch eine jodinduzierte Hyperthyreose hervorrufen. Weniger bekannt ist, dass bei einer akuten Erhöhung des anorganischen Jods über die Inhibition der Schilddrüsenhormonbildung auch eine Hypothyreose entstehen kann. Diese Effekte können nicht nur verzögert auftreten, sondern durch die lange Halbwertszeit von Amiodaron persistiert das Risiko von jodinduzierten Schilddrüsenfunktionsstörungen über einen langen Zeitraum.

12.5.2 Wachstumshormon

Das Wachstumshormon (GH) ist ein physiologischer Regulator des Körperwachstums und des Metabolismus. Die Sekretion von GH erfolgt pulsatil mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden. Die meisten physiologischen Wirkungen werden von GH über IGF-1 vermittelt. »Insulin-like growth factor-1« wird in der Leber, aber auch in anderen Organen, wie z. B. im Herzen, direkt synthetisiert und zeigt konstantere, nicht der zirkadianen Rhythmik unterworfenen Werte.

- Klinische Beobachtungen bei Patienten mit Akromegalie haben eine erhöhte kardiovaskuläre Letalität aufgewiesen.

Patienten mit einem Hypopituitarismus und daraus resultierenden Wachstumshormonstörungen zeigen häufig Symptome einer Herzinsuffizienz. Dies verdeutlicht, dass Wachstumshormone regulatorische Funktionen auf die Myokardfunktion ausüben.

Klinische Symptome und Therapie Wachstumshormonüberproduktion und Akromegalie

Eine arterielle Hypertonie kann bei 25–30% der Patienten nachgewiesen werden. Die resultierende Druckbelastung des Herzens führt zu einer Myokardhypertrophie mit einer deutlichen Zunahme der Myokardmasse.

Weitere Veränderungen bestehen in Fettsucht und Diabetes mellitus. Aus diesen beiden Risikofaktoren entwickelt sich eine akzelerierte Atherosklerose.

- Die Kardiomyopathie bei Akromegalie ist durch eine ausgeprägte konzentrische Myokardhypertrophie gekennzeichnet, die beide Ventrikel betrifft. Eine asymmetrische Septumhypertrophie kann vorkommen.

Bemerkenswert ist außerdem das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit akromegaler Kardiomyopathie weist EKG-Veränderungen im Sinne von Erregungsrückbildungsstörungen auf (Jonkman et al. 1997).

Bei Vorliegen einer Kardiomyopathie und dem klinischen Verdacht auf eine Akromegalie sind GH- und IGF-1-Spiegel

Messungen hilfreich. Glukoseexposition führt zu keiner Suppression der Plasmakonzentrationen.

Therapie. Bei hypophysären Ursachen ist eine chirurgische Therapie angezeigt. Der Dopaminagonist Bromokryptin ist in der Lage, die GH-Konzentrationen zu senken bzw. bei etwa 70% der Patienten zu einer symptomatischen Linderung zu führen (Kahaly et al. 1992; Maugans u. Coates 1995).

12.5.3 Nebennierenhormone

Hyperaldosteronismus

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde synthetisiert. Die primäre Funktion ist die Aufrechterhaltung der Elektrolytbalance mit einer Sekretion von Kalium und einer Reabsorption von Natrium im distalen Tubulus.

Eine Erhöhung der Aldosteronkonzentration führt zunächst zu einer deutlichen Erhöhung des Blutdrucks. Diese ist von einer Hypokaliämie und einer metabolischen Alkalose begleitet. Im EKG können Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie als Folge der Blutdruckerhöhung und T-Wellen-Abflachungen bzw. prominente U-Wellen als Ausdruck der Hypokaliämie beobachtet werden (White 1994).

Aldosteron selbst hat zudem direkte Effekte auf das Herz. Es aktiviert z. B. in Tiermodellen das Wachstum von Fibroblasten. Dies führt zu einer Versteifung der linksventrikulären Wand. Der Hyperaldosteronismus ist darüber hinaus bei Herzinsuffizienz ein prognostischer Marker (► Kap. 5). Es zeigte sich, dass die Wanddicke bzw. die Myokardhypertrophie bei Conn-Syndrom-Patienten mit vergleichbaren Blutdruckwerten deutlich ausgeprägter ist als bei vergleichbaren Kontrollpatienten mit ähnlichen Blutdruckwerten und einer essenziellen Hypertonie (Lombes et al. 1995; Rossi et al. 1997). Diese Veränderungen gingen mit einer deutlichen diastolischen Dysfunktion einher (Rossi et al. 1997).

Therapie

Die Therapie konzentriert sich auf eine Behandlung der Grunderkrankung. Elektrolytstörungen sollten ausgeglichen werden. Die Gabe von Spironolacton, einem Aldosteronantagonisten, ist sinnvoll. Zusätzlich muss bei nichtausreichender Blutdruckeinstellung unter Spironolacton mit anderen antihypertensiven Substanzen der Blutdruck optimal eingestellt werden.

Morbus Cushing

Definition

Dem Morbus Cushing bzw. dem Cushing-Syndrom liegt eine Überproduktion von Glukokortikoiden und Androgenen zugrunde.

Diese kann aufgrund einer Nebennierenrindenhyperplasie (z. B. hypophysärer Cushing, Morbus Cushing) oder durch eine ektope Kortikotropinproduktion (paraneoplastisch) oder bei einer primären Nebennierenrindenhyperplasie entstehen.

Klinische Zeichen bestehen in abdominalen Striae, Stammfettsucht, Osteoporose, Bluthochdruck, Ödemen, proximaler Muskelschwäche, Abgeschlagenheit und Diabetes mellitus mit Glukosurie und Hyperglykämie. Amenorrhö und Hirsutismus können bestehen. Eine Hypokaliämie kann durch die mineralokortikoiden Effekte des Kortisols auftreten.

Die pathophysiologischen Veränderungen – insbesondere das Auftreten von Bluthochdruck, Hyperglykämie oder Diabetes mellitus und einer Hyperlipoproteinämie – führen zu einer akzelerierten Arteriosklerose. Dementsprechend findet man am Herzen häufig Myokardinfarkte oder Myokardischämien. Eine linksventrikuläre Myokardhypertrophie entsteht durch die bekannte Aktivierung des Fibroblastenwachstums und die myozytäre Hypertrophie durch eine gesteigerte Druckbelastung des Herzens.

Therapie

Die Therapie besteht in einer Behandlung der zugrunde liegenden Ursache und symptomatisch in der Einstellung des Diabetes mellitus bzw. der medikamentösen Normalisierung des Blutdrucks.

Phäochromozytom

Definition

Das Phäochromozytom ist eine Tumorerkrankung der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, die Katecholamine synthetisieren.

Die Folge ist eine vermehrte Sekretion von Adrenalin oder Noradrenalin.

Die meisten Phäochromozytome sind im Nebennierenmark lokalisiert, sie können in 5–15% der Fälle aber auch in extramedullären Geweben gefunden werden (Werbel u. Ober 1995). Zehn Prozent aller Phäochromozytome sind maligne und neigen zur Metastasierung.

Klinische Symptome

Leitsymptom ist eine schwere **Hypertonie**, die anfallsartig auftreten kann, sich allerdings ebenso häufig durch eine konstante Blutdruckerhöhung auszeichnet. Paroxysmale Symptome sind häufig und durch die akute Ausschüttung von Katecholaminen bedingt. Weitere Symptome sind Tachykardie, ggf. auch maligne Rhythmusstörungen und Synkopen. Ein Diabetes mellitus kann manifest werden, es kann jedoch auch zu Hypoglykämien kommen.

! Cave

In schweren Fällen können beim Phäochromozytom Schocksymptomatiken mit DIC, Krampfanfällen, Nierenversagen und plötzlichem Herztod auftreten.

Diagnostik

Zu den EKG-Veränderungen gehören T-Negativierungen, verlängerte QT-Intervalle, Tachykardien, Spitzentorsaden oder Kammerflimmern. Veränderungen, die auf eine Myokardischämie hindeuten, sind typisch, da Katecholamine sehr ausgeprägt den myokardialen O₂-Verbrauch erhöhen (Werbel u. Ober 1995; Cheng 1997).

Die Herzfrequenzvariabilität ist vermindert. Begleitend zu der Erhöhung der Katecholaminkonzentration kommt es zu einer Steigerung des vagalen Tonus (Dabrowska et al. 1995). Eine linksventrikuläre Dilatation, die potenziell reversibel ist, kann auftreten. Akute Myokardinfarkte können sie begleiten (McManus et al. 1981; Scott et al. 1988).

Zur Diagnosestellung und zur Operationsplanung sind die bildgebenden Verfahren wegweisend. Angewandt werden CT, MRT oder szintigraphische Verfahren wie die ¹³¹J-Methyl-Jodo-

benzylguanidin- (MIBG-)Szintigraphie. Eine Erhöhung der renalen Ausscheidung von Katecholaminen bzw. seiner Metaboliten Metanephrin und Normetanephrin sowie Vanillinmandelsäure kann häufig beobachtet werden.

Therapie

In der medikamentösen Therapie kann mit α -Rezeptorblockern (z. B. Phenoxybenzamin, irreversibel) die krisenhafte Blutdrucksteigerung beherrscht werden. β -Blocker oder Kalziumantagonisten können ebenfalls Blutdruck und Tachyarrhythmien beherrschen. Eine alleinige Gabe von β -Blockern führt zur sog. Adrenalinumkehr und zu hypertensiven Krisen durch eine exzessive Aktivierung von α -Rezeptoren.

12.5.4 Serotonin und Karzinoiderkrankung

Das metastasierte Karzinoid führt zu einer Erhöhung der zirkulierenden Konzentrationen von Serotonin und Peptidmediatoren. Bei nichtmetastasierenden Karzinoidformen kommt es über den hohen First-pass-Effekt in der Leber zu einer geringen Wirksamkeit dieser Mediatoren auf die generelle Zirkulation und das rechte Herz. Ist die Tumorerkrankung metastasiert, kommt es bei etwa zwei Dritteln der Patienten zu einer Induktion von Endomyokardfibrosen im Bereich des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikels.

Die Fibrosierung kann die Klappen mitbetreffen; dies kann sich in einer Pulmonal- und Trikuspidalinsuffizienz bzw. -stenose äußern. Liegt ein Bronchialkarzinoid vor, können auch Strukturen des linken Herzens betroffen sein. Bei kardialer Beteiligung ist die Prognose des Karzinoids deutlich reduziert.

12.5.5 Insulin und Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor zur Entwicklung einer Arteriosklerose. Durch rezidivierende Myokardinfarkte kann das Auftreten einer Kardiomyopathie im Sinne einer ischämischen Kardiomyopathie beeinflusst werden. Zusätzlich kann die Myokardfunktion durch eine autonome Dysfunktion im Sinne einer Neuropathie parasymphathischer und sympathischer Nerven beeinflusst werden.

Typische Veränderungen, die bei Diabetes mellitus gefunden werden, sind:

- eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität,
- relative Tachykardie,
- eingeschränkte Frequenzantwort auf Valsalva-Manöver, tiefe Inspiration oder i.v.-Gabe von Atropin.

Die Prävalenz, eine Herzinsuffizienz zu erleiden, ist bei Diabetes mellitus erhöht. Die Ursache ist nicht nur auf eine KHK zurückzuführen, denn auch Patienten ohne koronare Makroangiopathie können eine Kardiomyopathie, ggf. auch eine manifeste Herzinsuffizienz, entwickeln. Bei diesen Formen der diabetischen Kardiomyopathie kommt es zu einer arteriolen Hyalinisierung und interstitiellen Fibrosen (► Abschn. 30.5).

Die Kontrolle der Stoffwechselfunktion korreliert mit den kardialen Veränderungen (Hausdorf et al. 1988). Hinsichtlich des Diabetes mellitus als Risikofaktor kardialer Erkrankungen wird auf ► Kap. 1 verwiesen.

12.6 Toxische Kardiomyopathien

12.6.1 Kardiomyopathie durch Zytostatika

Die wesentliche Limitation verschiedener Chemotherapeutika ist die Kardiotoxizität der Substanzen. Dies gilt insbesondere für Anthrazykline, die zu den wirksamsten Chemotherapeutika gehören und deshalb wesentlicher Bestandteil vieler Therapieprotokolle bei Erwachsenen und Kindern sind. Es handelt sich hierbei um interkalierende Substanzen, die mit der DNA-Replikation und auch mit der RNA-Polymeraseaktivität interferieren.

Verlaufsformen

- Man unterscheidet bei den Zytostatika eine Reaktion vom Sofort- und vom Spättyp. Bei Gabe hoher Dosen von Antrazyklinen kann es akut zu Arrhythmien, wie z. B. Vorhofflimmern, ventrikulären Extrasystolen und Erregungsrückbildungsstörungen kommen.

Diese akuten Veränderungen können in 10–30% der Fälle auftreten. Es handelt sich hierbei in der Regel um passagere und vollständig reversible Veränderungen.

Die Reaktion vom Spättyp ist durch die Ausbildung einer Kardiomyopathie mit deutlicher Einschränkung der systolischen Pumpfunktion charakterisiert. Diese ist häufig und entwickelt sich oft erst viele Jahre nach Beendigung der Therapie. Das Risiko einer anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie wird daher häufig unterschätzt. In einer neueren Arbeit wiesen 22 Jahre nach einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen 27% der Patienten, die als Kinder oder Jugendliche behandelt worden waren, eine systolische und sogar 45% eine diastolische Dysfunktion auf (Brouwer et al. 2006).

Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiomyopathie sind:

- Gesamtmenge der Substanz,
- hohe Serumkonzentrationen,
- mediastinale Bestrahlung,
- zusätzliche Gabe anderer kardiotoxischer Substanzen (z. B. Cyclophosphamid, Tyrosinkinaseinhibitoren),
- vorbestehende Pumpfunktionsstörung,
- Vorliegen einer anderen kardialen Grunderkrankung (Vitium, KHK),
- sehr hohes und sehr junges Alter,
- weibliches Geschlecht.

Weiterhin können andere Ursachen einer Kardiomyopathie selbstverständlich zur Manifestation einer Antrazyklinkardiomyopathie beitragen. Hierzu zählt z. B. eine schlecht eingestellte arterielle Hypertonie.

Pathogenese

Gegenwärtig ist es noch nicht gelungen, den Schlüsselmechanismus der anthrazyklininduzierten Kardiomyopathie zu identifizieren. Es wird jedoch diskutiert, dass der Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen mit nachfolgenden Zellschädigungen eine wesentliche Bedeutung zukommt. Seit mehreren Jahren ist ein Eisenchelatbildner (Dexrazoxan) bekannt, der mittlerweile in mehreren klinischen Studien das Risiko einer anthrazyklininduzierten Herzinsuffizienz reduzierte. Diese Substanz ist seit Juni 2006 auch in Deutschland (Cardioxane) für bestimmte Indikationen zugelassen.

In ► Tab. 12.2 sind wichtige Chemotherapeutika genannt, die kardiopulmonale Nebenwirkungen hervorrufen können. Es handelt sich dabei nicht nur um Anthrazykline, obwohl deren Be-

Tab. 12.2. Chemotherapeutika und ihre möglichen Nebenwirkungen. (Nach Schulman u. Braunwald 1997)

Therapeutikum	Kardiale Komplikationen
Amsacrin	Arrhythmien, Kardiomyopathie
Bulsulfan	Pulmonale Fibrose, pulmonale Hypertonie, Endomyokardfibrose
Cisplatin	EKG-Veränderungen, Vasospasmen und Gefäßverschlüsse
Cyclophosphamid	Kardiale Nekrosen, Kardiomyopathie
Zytosinarabinosid	Herzinsuffizienz, Perikarditis
Diäthylstilbestrol	Kardiovaskuläre Todesfälle
Doxorubicin (Adriamycin)	EKG-Veränderungen; Kardiomyopathie und ggf. Herzinsuffizienz
Ethoprusid	Myokardinfarkte
5-Fluorouracil	Gefäßverschlüsse, Myokarditis
Methotrexat	EKG-Veränderungen
Mitomycin	Myokardschäden
Mitoxanthrome	Kardiomyopathie
Tyrosinkinaseinhibitoren	Herzinsuffizienz
Vincristin	Hypertension

deutung durch die weite Verbreitung dieser Zytostatika und durch ihre erheblichen kardiotoxischen Wirkungen am besten bekannt ist. In den vergangenen Jahren konnten mit der Einführung neuerer Tyrosinkinaseinhibitoren erhebliche Erfolge bei der Therapie verschiedener Malignome erzielt werden. Da Tyrosinkinasen bzw. durch diese aktivierte Signaltransduktionswege jedoch wichtige Funktionen im Herzen haben, gehen diese Substanzen auch mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz einher (Force et al. 2007). Dieses steigt insbesondere bei der gleichzeitigen Therapie mit Anthrazyklinen, sodass diese Kombination vermieden werden sollte.

Diagnostik

Es ist gegenwärtig kein guter Parameter bekannt, um die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach Chemotherapie zuverlässig vorhersagen zu können. In einer kleinen Studie konnte durch eine wiederholte quantitative Bestimmung von Troponin ein Risikokollektiv erkannt werden (Cardinale et al. 2004). Die Bestimmung natriuretischer Peptide hat im Gegensatz dazu keinen zuverlässigen prädiktiven Wert. Wiederholte bildgebende Verfahren, insbesondere die Echokardiographie und in Einzelfällen die Radionuklidventrikulographie sind erforderlich, um eine eventuelle Myokardschädigung möglichst frühzeitig zu erkennen und behandeln zu können und ggf. die weitere Chemotherapie anzupassen.

Prognose

! Cave

Aufgrund der schlechten Prognose der Anthrazyklinkardiomyopathie muss das Risiko einer toxischen Nebenwirkung möglichst reduziert werden. Es ist in diesem Zusammenhang wichtig zu erwähnen, dass eine Gesamtdosis von mehr als 500 mg/m²KOF mit einem stark erhöhten Risiko einer kardialen Toxizität assoziiert ist.

Ein unterer Schwellenwert existiert jedoch nicht. Das Risiko variiert zwischen einzelnen Individuen stark; dies lässt eine zusätzliche Bedeutung genetischer Faktoren vermuten.

12.6.2 Kardiomyopathie durch chronischen Alkoholismus

Epidemiologie

Die alkoholische Kardiomyopathie tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Man geht jedoch davon aus, dass Frauen empfindlicher auf Alkohol reagieren. Dies gilt sowohl für Leber- als auch für Myokardschädigungen (Urbano-Marquez et al. 1995).

Toxizität

Die Determinanten der alkoholischen Kardiomyopathie sind:

- 80–120 g Alkohol pro Tag oder in Exzessen,
- mehr als 10 Jahre,
- Kofaktoren:
 - Hypertonus,
 - Rauchen,
 - Alter.

Es ist davon auszugehen, dass bei sonst gesunden chronischen Alkoholikern die Prävalenz der reinen alkoholischen Kardiomyopathie selten ist. Die Kardiomyopathie manifestiert sich in der Regel erst durch zusätzliche Komorbiditätsfaktoren wie eine vorbestehende Pumpfunktionsstörung, eine unzureichend behandelte Hypertonie oder einen Diabetes mellitus (Cerqueira et al. 1991).

Klinische Verlaufsformen

Wirkungen auf die Kontraktilität

Akut führt Alkohol zu einer Zunahme der echokardiographisch gemessenen EF. Wahrscheinlich ist die Vasodilatation mit Nachlastsenkung, aber auch die direkte Freisetzung von Katecholaminen im Herzen selber für diese Zunahme verantwortlich. Im Verlauf über Jahre kommt es dann jedoch zu einer Abnahme der systolischen LV-Funktion. Diese korreliert mit der Gesamtmenge des eingenommenen Alkohols, den kardialen Begleiterkrankung und dem Alter. Häufig steht bei chronischem Alkoholismus jedoch eine asymptomatische Kontraktionsstörung im Vordergrund.

Bluthochdruck

Seit Langem ist bekannt, dass Alkohol zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks führt. Hierbei scheint die Menge des eingenommenen Alkohols streng mit dem Blutdruck assoziiert zu sein (Manolio et al. 1991; Regan 1990). Diese Blutdruckerhöhung scheint die z. T. günstigen Effekte, die durch einen mäßigen Alkoholenuss auf die Entwicklung einer KHK beobachtet wurden, wieder zu antagonisieren.

Die Folge ist außerdem eine Erhöhung der linksventrikulären Masse im Sinne einer Myokardhypertrophie. Die Myokardhypertrophie stellt einen unabhängigen Risikofaktor für kardiale Komplikationen wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz dar. Selbst bei noch normotensiven Alkoholikern wurde eine Myokardhypertrophie beobachtet (Kupari et al. 1990).

Arrhythmien

Die Wirkung des Alkohols auf die Katecholaminbalance des Herzens und möglicherweise alkoholbedingte Elektrolytstörungen können zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen beitragen. Interessanterweise findet sich bei chronischen Alkoholikern mit Leberzirrhose eine hohe Rate des plötzlichen Herztodes (Kramer et al. 1968).

! Cave

Selbst beim Alkoholzug, d. h. in den eher »trockenen Phasen«, kann die Katecholaminausschüttung schwere Herzrhythmusstörungen hervorrufen (Koskinen u. Kupari 1992).

Nach Alkoholexzessen tritt Vorhofflimmern häufig auf. Da dies vermehrt nach den Wochenenden bzw. nach den Ferien der Fall ist, hat sich der Begriff des »holiday heart« geprägt. Alkoholabusus ist außerdem ein unabhängiger Prädiktor für Rezidive von Vorhofflimmern.

Die potenziell günstigen Wirkungen des Alkohols werden an anderer Stelle diskutiert (► Kap. 1).

12.7 Sonstige Kardiomyopathien

12.7.1 Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Definition

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist ein als akuter Myokardinfarkt imponierendes Syndrom, das mit heftigen Thoraxschmerzen, ST-Hebungen oder T-Inversionen in den anterioren Ableitungen im EKG und einer Freisetzung von kardialen Nekrosemarkern imponiert. Charakteristisch ist eine vollständig reversible apikale und mittventrikuläre Akinesie des linken Ventrikels bei hyperkontraktilen basalen Anteilen und angiographisch glattwandigen Koronararterien. Die systolische LV-Funktion ist dabei häufig deutlich eingeschränkt.

Epidemiologie

Die Inzidenz der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie liegt bei etwa 1–2 % aller Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (Nef et al. 2007). Frauen nach der Menopause sind besonders häufig betroffen.

Auslöser einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist meist eine heftige emotionale oder seltener auch physische Stresssituation. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch noch weitgehend unklar. Es werden hier sowohl Vasospasmen der epikardialen Koronararterien, Störungen der Mikrozirkulation sowie eine überschießende sympathische Stimulation mit lokalem Katecholaminexzess diskutiert. Interessanterweise sind die Plasmakatecholaminspiegel bei Patienten mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie 2- bis 3-fach höher als bei einem Vergleichskollektiv mit einem akuten Myokardinfarkt und 7- bis 34-fach höher als bei Normalpersonen (Wittstein et al. 2005).

Klinische Symptome

Die Komplikationsrate bei Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist der von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt vergleichbar.

Arrhythmien, ein Lungenödem oder auch ein kardiogener Schock können auftreten. Interessanterweise ist die linksventrikuläre Funktionsstörung in der Regel nach durchschnittlich 6 Tagen vollständig reversibel.

Therapie und Prognose

Da es sich bei der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie um eine Erkrankung handelt, deren Bedeutung erst in den letzten Jahren erkannt wurde, existieren gegenwärtig keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Die Akutbehandlung, insbesondere die Therapie der Komplikationen und die hämodynamische Stabilisierung bei einem kardiogenen Schock, ist daher in Analogie zu einem aku-

ten Myokardinfarkt durchzuführen. Eine Therapie mit β -Blockern erscheint pathophysiologisch auch für die Langzeitbehandlung sinnvoll. Darüber hinaus werden von einigen Autoren Anxiolytika empfohlen. Die Krankenhaussterblichkeit der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie liegt bei 0–8% und ist damit deutlich niedriger als bei einem Myokardinfarkt.

12.7.2 Non-Compaction-Kardiomyopathie

Definition

Die Non-Compaction-Kardiomyopathie ist eine seltene angeborene Erkrankung des linksventrikulären Myokards, die vermutlich auf eine gestörte myokardiale Morphogenese zurückzuführen ist.

Diese ist oft familiär gehäuft, kann aber auch sporadisch auftreten. Die Erkrankung wird dabei in ca. 40–50% der Fälle autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-rezessiv vererbt und kann mit anderen kardialen Anomalitäten assoziiert sein. Morphologisch zeigt sich eine aufgelockerte, schwammartige Myokardtextur mit einer ausgeprägten linksventrikulären Trabekularisierung und tiefen intertrabekulären Recessus, die in Verbindung mit dem linksventrikulären Kavum stehen. Die Veränderungen können den linken oder beide Ventrikel betreffen.

Epidemiologie

Die exakte Prävalenz der Erkrankung ist weitgehend unbekannt; sie wird anhand der wenigen publizierten Fälle auf ca. 0,05% geschätzt (Baumhäkel et al. 2003). Es ist zudem von einer hohen Anzahl nichterkannter bzw. fehldiagnostizierter Fälle auszugehen.

Männer sind etwa 3-mal häufiger betroffen als Frauen. Die Erkrankung kann sich in der frühen Kindheit, aber auch erst im Erwachsenenalter manifestieren.

Klinische Symptome und Diagnostik

Patienten mit einer Non-Compaction-Kardiomyopathie fallen oft durch eine Herzinsuffizienzsymptomatik, ventrikuläre Arrhythmien oder thrombembolische Ereignisse auf. Darüber hinaus werden Angina pectoris, Palpitationen und Synkopen berichtet (Baumhäkel et al. 2003). Die EKG-Veränderungen sind ebenfalls sehr variabel und können neben unspezifischen Erregungsrückbildungsstörungen AV-Blockierungen, tachykarde supraventrikuläre oder selten ventrikuläre Rhythmusstörungen sowie Präexitationssyndrome umfassen. Bei Kindern lassen sich häufig unspezifische Herzgeräusche nachweisen. Die Diagnose kann durch die üblichen bildgebenden Verfahren wie Echokardiographie, Lävokardiographie und MRT gestellt und ggf. durch eine Myokardbiopsie bestätigt werden.

Therapie

Die Therapie einer Non-Compaction-Kardiomyopathie basiert auf einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie. Als Ultima Ratio ist in bis zu 12% der Fälle im Verlauf eine Herztransplantation erforderlich. Aufgrund des hohen Risikos für thrombembolische Komplikationen durch das aufgelockerte myokardiale Netzwerk ist eine therapeutische Antikoagulation indiziert. Die Indikation zur primärprophylaktischen Implantation eines ICD ist im Einzelfall zu stellen; hierzu liegen keine gesicherten Daten vor.

Literatur

- Abelmann WH, Lorell BH (1989) The challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 13: 1219–1239
- Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K (1994) Phasic coronary flow characteristics in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a study by coronary doppler catheter. *J Am Soc Echocardiogr* 7: 9–19
- Anan R, Greve G, Thierfelder L et al. (1994) Prognostic implications of novel β -myosin heavy chain gene mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 93: 280–285
- Baumhäkel M, Kindermann I, Kindermann M et al. (2003) Isolated noncompaction of ventricular myocardium syndrome – a rare structural heart disease. *Dtsch Med Wochenschr* 128(11): 562–567
- Baig MK, Goldman JH, Caforio AL et al. (1998) Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 31: 195–201
- Berger PB, Duffy J, Reeder GS et al. (1994) Restrictive cardiomyopathy associated with the eosinophilia-myalgia syndrome. *Mayo Clin Proc* 69: 162–165
- Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA (2002) The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 39: 892–895
- Brouwer CA, Gietema JA, Berg MP van den et al. (2006) Long-term cardiac follow-up in survivors of a malignant bone tumour. *Ann Oncol* 17(10): 1586–1591
- Cannan CR, Reeder GS, Bailey KR (1995) Natural history of hypertrophic cardiomyopathy: a population based study, 1976 through 1990. *Circulation* 92: 2488–2495
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. (2004) Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 109(22): 2749–2754
- Cecchetti G, Binda A, Piperno A et al. (1991) Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic hemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 12: 224–230
- Cerqueira MD, Harp GD, Ritchie JL (1991) Rarity of preclinical alcoholic cardiomyopathy in chronic alcoholics <40 years of age. *Am J Cardiol* 67: 183–187
- Cheng TO (1997) Another cause for deep T-wave inversion. *ACC Curr J Rev* 6: 116
- Child JS, Perloff JK (1988) The restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 6: 289–316
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ (1989) Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 80: 564–572
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 116: 2216–2233
- Dabrowska B, Dabrowski A, Pruszczy KP (1995) Heart rate variability in pheochromocytoma. *Am J Cardiol* 76: 1202–1204
- Dansky HM, Buttrick PM (1994) Unravelling the genetic basis of dilated cardiomyopathy. *Heart Fail* 10: 5–10
- Davies MJ, McKenna WJ (1995) Hypertrophic cardiomyopathy: pathology and pathogenesis. *Histopathology* 26: 493–500
- Factor SM, Butany J, Sole MJ (1991) Pathological fibrosis and matrix connective tissue in the subaortic myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 17: 1343–1351
- Fagius J, Westermark K, Karlsson A (1990) Baroreflex-governed sympathetic outflow to muscle vasculature is increased in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 33: 177–185
- Fananapazir L, Epstein ND, Curriel RV (1994) Long-term results of dual chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 90: 2731–2742
- Felice PV, Sawicki J, Anto J (1993) Endomyocardial disease and eosinophilia. *Angiology* 44: 869–874
- Fitzpatrick AP, Shapiro LM, Richards AF, Poole-Wilson PA (1990) Familial restrictive cardiomyopathy with atrioventricular block and skeletal myopathy. *Br Heart J* 63: 114–118
- Fontaine G, Fontaliran F, Lascault G et al. (1994) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. In: Zipes DP, Jalife J (eds) *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Saunders, Philadelphia, p 754
- Force T, Krause DS, Etten RA van (2007) Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 7(5): 332–344
- Gerlis LM, Schmit-Ott SC, Ho SY, Anderson RH (1993) Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhls anomaly vs. arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* 69: 142–150
- Gertz MA, Kyle RA (1991) Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine* 70: 246–252
- Gleichmann U, Seggewiss H, Faber L (1996) Catheter treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Dtsch Med Wochenschr* 121: 679–685
- Hamid MS, Norman M, Quraishi A et al. (2002) Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 40: 1445–1450
- Hausdorf G, Rieger U, Koepp P (1988) Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. *Int J Cardiol* 19: 225–333
- James TN (1994) Normal and abnormal consequences of apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, the sinus node and the internodal pathways. *Circulation* 90: 556–573
- Jonkman FAM, Jong G de, Fioretti PM (1997) Growth hormone in the treatment of heart failure: a new tool for the future? *Eur Heart J* 18: 181–184
- Kahaly G, Stover C, Beyer J, Mohr-Kahaly S (1992) Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalics. *J Endocrinol Invest* 15: 13–18
- Katritsis D, Wilmschurst PT, Wendon JA et al. (1991) Primary restrictive cardiomyopathy: clinical and pathologic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 18: 1230–1235
- Kelly DP, Strauss AW (1994) Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 330: 930–932
- Keren A, Popp RL (1992) Assignment of patients into the classification of cardiomyopathies. *Circulation* 86: 1622–1633
- Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP et al. (1991) Prognostic significance of doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A doppler echocardiography study. *Circulation* 83: 808–816
- Koskinen P, Kupari M (1992) Alcohol and cardiac arrhythmias. *BMJ* 304: 1394–1395
- Kramer K, Kuller L, Fisker R (1968) The increasing mortality attributed to cirrhosis and fatty liver, in Baltimore (1957–1966). *Ann Int Med* 69: 273–282
- Kupari M, Koskinen P, Suokas A, Ventila M (1990) Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. *Am J Cardiol* 66: 1473–1477
- Kushawa SS, Fallon JT, Fuster V (1997) Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336: 267–276
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. (1993) Phase II trial of recombinant interferon alfa-2 in the treatment of primary systemic amyloidosis. *Am J Hematol* 44: 125–128
- Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. (1997) A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone and colchicine. *N Engl J Med* 336: 1202–1207
- Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP (1989) Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 79: 580–588
- Lewis JF, Maron BJ (1989) Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 13: 36–42
- Lombes M, Alfaidy N, Eugene E (1995) Prerequisite for cardiac aldosterone action. Mineralocorticoid receptor and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the human heart. *Circulation* 92: 175–182

- Manolio TA, Levy D, Garrison RJ (1991) Relation of alcohol intake to left ventricular mass: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 17: 717–721
- Marcus FI (1997) Is arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Uhs anomaly, and right ventricular outflow tract tachycardia a spectrum of the same disease? *Cardiol Rev* 5: 25–29
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G (1982) Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 65: 384–398
- Maron BJ (1997) Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 350: 127–133
- Maron BJ, Roberts WC (1979) Quantitative analysis of cardiac muscle cell disorganisation in the ventricular septum of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 59: 689–706
- Maron BJ, Savage DD, Wolfson JK, Epstein SE (1981) Prognosis significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a prospective study. *Am J Cardiol* 48: 252–257
- Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC (1986) Intramural («small vessel») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 8: 545
- Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE (1994) Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 73: 577–580
- Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ et al. (1999) Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 99: 2927–2933
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 113: 1807–1816
- Maugans TA, Coates ML (1995) Diagnosis and treatment of acromegaly. *Am Fam Physician* 52: 207–214
- McManus BM, Bren GB, Robertson EA (1981) Hemodynamic cardiac constriction without anatomic myocardial restriction or pericardial constriction. *Am Heart J* 102: 134–136
- McKenna WJ, Behr ER (2002) Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification and prevention of sudden death. *Heart* 87: 169–176
- McKenna WJ, Deanfield J, Faruqui A (1981) Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and haemodynamic features. *Am J Cardiol* 47: 532–538
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al. (1994) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 71: 215–218
- McManus BM, Fleury TA, Roberts WC (1981) Fatal catecholamine crisis in pheochromocytoma. *Am Heart J* 102: 930
- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ et al. on behalf of the Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy (1999a) Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 20: 93–102
- Mestroni L, Rocco C, Gregori D et al. (1999b) Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 34: 181–190
- Nef HM, Möllmann H, Elsässer A (2007) Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart* 93: 1309–1315
- Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S et al. (1998) Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 338: 1248–1257
- Perrot A, Osterziel KJ, Beck M et al. (2002) Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. *Herz* 27(7): 699–702
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P (1993) The thyroid and the heart. *Circulation* 87: 1435–1441
- Regan TJ (1990) Alcohol and the cardiovascular system. *JAMA* 264: 377–381
- Richardson P, McKenna W, Bristow W et al. (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841–842
- Robinson K, Frenneaux MP, Stockins B (1990) Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 15: 1279–1285
- Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E (1997) Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 95: 1471–1478
- Ruder MA, Winston SA, Davis JC et al. (1985) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in a family. *Am J Cardiol* 59: 799–803
- Ruvers H, Garrayh P, Robinson W, Murphy A (1987) Reversible cardiac dysfunction in hemochromatosis. *Am Heart J* 113: 216–217
- Scheidt W von, Eng CM, Fitzmaurice TF et al. (1991) An atypical variant of Fabry's disease with manifestation confined to the myocardium. *N Engl J Med* 324: 395–399
- Schulman LN, Braunwald E (1997) Hematological-oncological disorders and heart disease. In: Braunwald E (ed) *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Saunders, Philadelphia, pp 1786–1808
- Scott I, Parkes R, Cameron DP (1988) Pheochromocytoma and cardiomyopathy. *Med J Aust* 148: 94–99
- Shabetai R (1992) Controversial issues in restrictive cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 68: 47–51
- Shamim W, Yousuffuddin M, Wang D et al. (2002) Nonsurgical reduction of the interventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 347: 1326–1333
- Sharma OP (1994) Myocardial sarcoidosis. A wolf in sheep's clothing. *Chest* 106: 988–990
- Sigwart U (1995) Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet* 346: 211–214
- Skinner M, Anderson JJ, Simms R et al. (1996) Treatment of 100 patients with primary amyloidosis; a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine vs. colchicine alone. *Am J Med* 100: 290–298
- Spirito P, Maron BJ (1984) Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 54: 1039–1046
- Spirito P, Chiarella F, Carratino L (1989) Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatients population. *N Engl J Med* 320: 749–755
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ (1997) The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336(11): 775–785
- Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M (1986) Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 7: 701–704
- Thiene G, Nava AM, Abgekubu A et al. (1990) Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. In: Baroldi G, Camerini F, Goodwin FJ (eds) *Advances in cardiomyopathies*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 397–408
- Thierfelder L (1998) Genetics of dilated cardiomyopathy. *Med Klin* 93: 210–214
- Uhl HSM (1972) A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. *Bull Johns Hopkins Hos* 91: 197–209
- Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez Sola J (1995) The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared to men. *J Am Coll Cardiol* 27: 149–154
- Weller PF, Bubley GJ (1994) The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 83: 2759–2779
- Werbel SS, Ober KP (1995) Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 79: 131–153
- White PC (1994) Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 331: 250–258
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. (2005) Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352: 539–548
- Yamabe H, Okumura K, Tsuchiya T (1994) Demonstration of entrainment and presence of slow conduction during ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 17: 172–178
- Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S (1979) Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T-waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol* 44: 401–423

Rheumatisches Fieber und rheumatische Herzerkrankung

R. Pfister

13.1 Epidemiologie – 357

13.2 Pathogenese – 357

13.3 Diagnostik – 358

13.3.1 Diagnose der Karditis – 358

13.3.2 Echokardiographie bei der Beurteilung einer rheumatischen Herzerkrankung und residueller Klappenläsionen – 359

13.3.3 Diagnose der extrakardialen Manifestation des rheumatischen Fiebers – 359

13.3.4 Labordiagnostik – 360

13.4 Therapie – 360

13.5 Prävention – 360

13.5.1 Primärprävention – 360

13.5.2 Sekundärprävention – 361

13.5.1 Streptokokkenimpfung – 361

Literatur – 361



Das rheumatische Fieber und die rheumatische Herzerkrankung stellen eine autoimmunologisch vermittelte Folgeerkrankung einer Streptokokken-Serogruppe-A-Infektion dar. Obwohl in den letzten 50 Jahren die Prävalenz des rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Herzerkrankung in den Industrieländern deutlich gesunken ist, spielen beide Erkrankungen weltweit noch eine bedeutende medizinische und gesundheitsökonomische Rolle, nicht zuletzt weil v. a. Kinder und junge Erwachsene befallen werden. Obwohl der genaue Pathomechanismus noch nicht bekannt ist, zeigen insbesondere präventive Therapieansätze gute Erfolge.

13.1 Epidemiologie

Das rheumatische Fieber und die rheumatische Herzerkrankung werden auf eine Infektion des oberen Respirationstraktes mit β-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A zurückgeführt.

Diese Bakterien sind für verschiedene Infektionskrankheiten beim Menschen verantwortlich und sind mit ca. 20% die häufigste Ursache für eine bakterielle Pharyngitis. Der Häufigkeitsgipfel für eine Gruppe-A-Streptokokken-Pharyngitis liegt bei Patienten im Alter von 5–15 Jahren; hier sind bei bis zu 70% der Kinder Antikörpertiter gegen Streptokokken nachweisbar. Ein asymptomatischer Trägerstatus von Gruppe-A-Streptokokken, andere Infektherde von Gruppe-A-Streptokokken und andere Streptokokkengruppen scheinen für die Entwicklung des rheumatischen Fiebers nicht relevant zu sein.

Weltweit wird die Prävalenz des rheumatischen Fiebers auf 12 Mio. geschätzt, wobei ca. 3 Mio. an symptomatischer Herzinsuffizienz leiden. Die Prävalenz der Erkrankung variiert sehr stark zwischen verschiedenen Ländern und ist innerhalb eines Landes vom Entwicklungsstand und auch von unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen abhängig. Dies ist auf eine unterschiedlich starke Ausbreitung, Diagnose und Therapie von Streptokok-

keninfektionen, aber auch auf eine unterschiedliche Compliance und auf unterschiedliche Präventionsmaßnahmen bei nachgewiesenem rheumatischem Fieber zurückzuführen. In den Industrieländern sinkt die Inzidenz des rheumatischen Fiebers seit den 50er Jahren des 20. Jh.s und wird auf 1/100.000 geschätzt. Untersuchungen an Schulkindern schätzen die Inzidenz in Entwicklungsländern Afrikas oder Südasiens auf 70–150/100.000, wengleich gerade hier häufig keine prospektiven Erhebungen existieren. Auch die Prävalenz der rheumatischen Herzerkrankung schwankt sehr mit 1–3/1000 in Indien, Nepal, Kenia und Saudi-Arabien sowie 10–80/1000 in Kongo, Sudan und Samoa. Basierend auf Dokumentationen von Krankenhäusern in Entwicklungsländern, ist die rheumatische Herzerkrankung für 12–65% aller kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen und für 2–10% aller Krankenhausaufenthalte verantwortlich (World Health Organization 2004). Die Mortalität der rheumatischen Herzerkrankung wird auf 5,5/100.000 weltweit geschätzt, wobei sie in Entwicklungsländern die führende Ursache der kardiovaskulären Mortalität bei jungen Erwachsenen darstellt. Noch viel schwerwiegender wirkt sich der Verlust an lebensqualitätadjustierten Lebensjahren aus. Dieser wird in Amerika und Europa auf 27–56/100.000 und in Südostasien auf 173/100.000 geschätzt.

13.2 Pathogenese

Der Zusammenhang zwischen Gruppe-A-Streptokokken-Infekten des oberen Respirationstraktes und dem rheumatischen Fieber ist epidemiologisch klar gezeigt, und man geht von einer verzögerten Autoimmunreaktion aus. Entscheidend für die klinische Manifestation sind die genetisch bedingte Empfindlichkeit des Empfängers, die Virulenz des Erregers und externe Umwelteinflüsse. Der genaue pathogenetische Mechanismus für das rheumatische Fieber und die rheumatische Herzerkrankung sind immer noch unbekannt. Eine herausragende Rolle wurde bisher dem M-Protein der Streptokokken zugeschrieben. Dieses ist ein Oberflächenprotein, das strukturell kardialen Proteinen

wie Myosin, Tropomyosin oder Laminin ähnlich ist. Einige hoch konservierte Epitope des M-Proteins kreuzreagieren mit Bestandteilen des Myokardiums, der Synovia und des Gehirns. Des Weiteren weisen verschiedene Proteine der Streptokokken, u. a. auch das M-Protein, Superantigeneigenschaft auf, d. h. sie können T- und B-Zellen ohne spezifische Antigeneigenschaft aktivieren und führen so zu einer autoreaktiven zellulären und humoralen Immunaktivierung. Das zunehmende Verständnis der Streptokokkenphysiologie offenbart neben dem M-Protein weitere Faktoren, die bei der Entstehung des rheumatischen Fiebers mitverantwortlich sind und so eine komplexe Erreger-Empfänger-Interaktion als Genese des rheumatischen Fiebers anzeigen.

Dass nur 0,3–3% der Patienten nach einer akuten Streptokokkenpharyngitis ein rheumatisches Fieber entwickeln, erklärt, dass auch Eigenschaften des Empfängerorganismus bei der Pathogenese wichtig sind. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Immunreaktion gegen Streptokokken von den HLA-Eigenschaften abhängt und verschiedene Typen stark mit dem Auftreten des rheumatischen Fiebers assoziiert sind. Aktuell wird die Rolle von Alloantigenen auf B-Lymphozyten als weitere genetische Prädisposition untersucht (World Health Organization 2004). Die Relevanz von Umweltfaktoren bei der Entstehung des rheumatischen Fiebers spiegelt sich in dem Einfluss von sozioökonomischen Voraussetzungen und der jahreszeitlichen Abhängigkeit des rheumatischen Fiebers mit Zunahme im Frühherbst, Spätwinter und Frühling wider.

Die rheumatische Herzerkrankung wird vermutlich durch eine Autoimmunreaktion gegen Myozyten und valvuläre Endothelzellen initiiert. Durch die Endothelschädigung wird subendotheliale Matrix wie Laminin exponiert, und Entzündungszellen können einwandern. Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es zu einer Vaskularisation, die als Kettenreaktion ein weiteres Einströmen von entzündlichen T-Zellen ermöglicht.

Insgesamt sind die mechanistischen Zusammenhänge noch sehr lückenhaft bekannt; dies lässt insbesondere den Erfolg einer Streptokokkenimpfung unklar erscheinen.

13.3 Diagnostik

Die Jones-Kriterien wurden bereits 1944 als klinische Richtlinien für die Diagnose des rheumatischen Fiebers veröffentlicht. Seitdem wurden die Originalkriterien mehrfach modifiziert, um die Spezifität zu optimieren.

- Obwohl die gesicherte Vorgeschichte von rheumatischem Fieber oder rheumatischer Herzerkrankung in der aktuellen Empfehlung nicht mehr zu den klassischen Hauptkriterien zählt, ist sie von diagnoseweisender Bedeutung, da rheumatisches Fieber eine hohe Rezidivneigung hat. Ein zweites wichtiges Kriterium ist der Nachweis eines vorausgegangen Gruppe-A-Streptokokken-Infektes. Dieses Kriterium erhöht die Spezifität der Diagnostik deutlich.

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass bei chronischen Verläufen oder verzögerter klinischer Manifestation dieses Kriterium häufig nicht mehr nachzuweisen ist. Entsprechend **Tab. 13.1** wurden diese Ergebnisse in der aktuellen Empfehlung der WHO berücksichtigt.

Tab. 13.1. Diagnose des rheumatischen Fiebers und der rheumatischen Herzerkrankung nach WHO 2002–2003, basierend auf den modifizierten Jones-Kriterien. (World Health Organization 2004; Shulman et al. 1984)

Diagnostische Kategorien	Kriterien
Erste Episode	2 Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien plus Zeichen einer Gruppe-A-Streptokokken-Infektion
Wiederkehrende Episoden ohne nachgewiesenes rheumatisches Fieber ^a	2 Hauptkriterien oder ein Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien plus Zeichen einer Gruppe-A-Streptokokken-Infektion
Wiederkehrende Episoden mit nachgewiesenem rheumatisches Fieber	2 Nebenkriterien plus Zeichen einer Gruppe-A-Streptokokken-Infektion
Rheumatische Chorea/Karditis ^a	Keine weiteren Kriterien oder eine Gruppe-A-Streptokokken-Infektion notwendig
Chronischer Klappenschaden bei rheumatischer Herzerkrankung (isoliert Mitralklappen- oder Aortenklappenläsionen) ^b	Keine weiteren Kriterien für rheumatische Herzerkrankung nötig
Hauptkriterien	Karditis Polyarthritits Chorea Erythema anulare marginatum Subkutane Knoten
Nebenkriterien	Fieber, Polyarthralgien Erhöhung CRP, BSG, Leukozyten Verlängerte PQ-Zeit
Zeichen einer Gruppe-A-Streptokokken-Infektion	Erhöhter/steigender Antistreptolysin-O-Titer oder andere Streptokokkentiter Positive Rachenkultur Positiver Gruppe-A-Streptokokken-Schnelltest Scharlach

CRP C-reaktives Protein, BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit.
^a Eine infektiöse Endokarditis sollte ausgeschlossen werden.
^b Kongenitale Vitien sollten ausgeschlossen werden.

13.3.1 Diagnose der Karditis

- Die Valvulitis ist die prognosebestimmende Organmanifestation des rheumatischen Fiebers und zählt deshalb als essenzielles Kriterium für eine rheumatische Karditis.

Bei einer ersten Krankheitsepisode bei rheumatischem Fieber muss bei einem neuen Herzgeräusch im Sinne einer Mitralklappen- oder Aorteninsuffizienz immer eine kardiale Beteiligung vermutet werden. Schwieriger ist die Diagnose bei rezidivierenden Verläufen; hier muss eine Veränderung in Intensität oder Qualität des Herzgeräusches ebenfalls an eine kardiale Mitbeteiligung denken lassen.

Eine isolierte Myokarditis ohne Valvulitis ist selten auf eine rheumatische Genese zurückzuführen. Im Rahmen einer primären Episode bei rheumatischem Fieber ist die symptomatische Herzinsuffizienz ein zuverlässiges Zeichen einer kardialen Beteiligung. Bei rezidivierenden Verläufen ist die Diagnose der rheumatischen Myokarditis ähnlich wie die der Valvulitis schwer, da

eine Herzinsuffizienz auch häufig durch vorgeschädigte Klappen bedingt ist. Unterstützt wird eine akute rheumatische Myokarditis in diesem Fall durch die Nebenkriterien und einen vorausgegangenen Streptokokkeninfekt. Eine invasive Diagnostik mit Endomyokardbiopsie hat keinen Stellenwert in der Routinediagnostik. In nur 30% der Fälle finden sich typische histologische Veränderungen mit Nachweis von perivaskulären, mononukleären Infiltraten, histiozytären Aggregationen und Aschoff-Knoten. Die klassischen Myokarditiszeichen entsprechend den Dallas-Kriterien werden bei der rheumatischen Karditis nicht gefunden.

Eine Perikarditis ist ebenfalls nur im Zusammenhang mit einer Valvulitis diagnoseweisend für eine rheumatische Karditis. Sie kann zu thorakalen Schmerzen und einem auskultierbaren Perikardreiben führen. Teilweise ist echokardiographisch ein Perikarderguss nachweisbar.

13.3.2 Echokardiographie bei der Beurteilung einer rheumatischen Herzerkrankung und residueller Klappenläsionen

Die moderne Echokardiographie erlaubt eine detaillierte Beurteilung der kardialen Dimensionen, sowie struktureller und funktioneller Veränderungen an Klappen und Muskel. Im Rahmen der akuten rheumatischen Karditis sind in 25% der Fälle Knötchen an den Klappen oder Klappenrändern nachweisbar. Untersuchungen an Patienten mit akutem rheumatischem Fieber und symptomatischer Herzinsuffizienz zeigen, dass ursächlich v. a. eine höhergradige Funktionsstörung der Aorten- oder Mitralklappe ist, während die myokardiale Pumpfunktion nicht relevant gestört ist. Die Mitralklappeninsuffizienz entwickelt sich durch eine Kombination aus Valvulitis, Dilatation des Mitralklappenrings sowie einem Prolaps der Segel bei elongierten Sehnen.

- Eine wichtige Aufgabe der Echokardiographie ist die Quantifizierung der valvulären Dysfunktion, die für die weitere Therapie und den Zeitpunkt einer Operation entscheidend ist.

Umstritten ist die Rolle der Echokardiographie bei der Diagnosefindung des rheumatischen Fiebers, wenn extrakardiale Manifestationen auf die Erkrankung hinweisen, aber kardial keine klinischen oder symptomatischen Zeichen zu finden sind, die die Diagnose endgültig bestätigen würden. So konnte gezeigt werden, dass in Hochrisikogebieten bei 38–45% »gesunder Kinder« und in noch höherem Maß bei fieberhaft erkrankten Kindern echokardiographische Veränderungen nachweisbar waren. Basierend auf diesem echokardiographischen Screening wäre die Prävalenz der rheumatischen Herzerkrankung 10- bis 13-mal höher als basierend auf dem Standardscreening der Auskultation. Des Weiteren sind morphologische Klappenveränderungen 3- bis 4-mal häufiger als isolierte Klappeninsuffizienzen, über die die WHO eine subklinische rheumatische Herzerkrankung definiert. Unklar ist aber die prognostische Bedeutung dieser echokardiographischen Befunde. Bis dies in prospektiven Studien geklärt wird, ist eine Erweiterung der Jones-Kriterien um die Echokardiographie nicht gerechtfertigt.

Bei atypischen Krankheitsverläufen kann die Echokardiographie hilfreich sein, eine rheumatische Herzerkrankung zu diagnostizieren, indem die entsprechenden Klappenveränderungen dokumentiert werden und andere Ursachen wie kongenitale oder infektiös bedingte Klappenschäden ausgeschlossen werden können. Wichtig ist hier auch eine regelmäßige Verlaufskontrolle, da

die Klappenschäden progredient und z. T. auch regredient sein können. Auch bei rezidivierenden Erkrankungsverläufen kann die Echokardiographie hilfreich sein, da diese fast immer mit einer Karditis einhergehen. Hier können ein Perikarderguss, eine Progredienz der Klappenläsionen oder eine ventrikuläre Dilatation hinweisend für ein Rezidiv sein.

13.3.3 Diagnose der extrakardialen Manifestation des rheumatischen Fiebers

- Wenngleich unter prognostischen Gesichtspunkten die Karditis alleinig entscheidend ist, können extrakardiale Manifestationen bei der Diagnosestellung sehr hilfreich sein, da die Karditis akut häufig asymptomatisch sein kann.

Die Arthritis ist mit 75% die häufigste klinische Manifestation einer ersten Episode von rheumatischem Fieber. Notwendig für das Hauptkriterium Arthritis ist nicht nur Gelenkschmerz, sondern auch lokale Entzündungszeichen wie Rötung, Schmerz, Überwärmung oder ein Gelenkerguss mit typischerweise hohem Leukozytengehalt. Typisch, aber nicht zwingend notwendig, manifestiert sich die Arthritis wandernd in den großen Gelenken wie Knie oder Knöchel. Eine Arthritis kann mit einer Karditis einhergehen; eine inverse Korrelation in der Schwere der beiden Organbeteiligungen ist beschrieben. Eine Kommanifestation mit der Chorea besteht nicht, da die Chorea mit einer deutlich längeren Latenz zum Streptokokkeninfekt auftritt. Die Prognose der Arthritis ist sehr gut, da sie ohne pathologische oder funktionelle Residuen ausheilt.

Die Chorea minor (Sydenham-Chorea) tritt v. a. bei Jugendlichen mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts auf. Bei postpubertären Männern findet man sie so gut wie nicht. Sie wird in 5–36% der Fälle von rheumatischem Fieber beschrieben. Charakterisiert ist die Chorea durch Gefühlslabilität, unkoordinierte Bewegungen und Muskelschwäche. Der Beginn ist oft schleichend mit Unruhe, Ungeschicktheit und Unaufmerksamkeiten bei der schulischen Aktivität. Es folgen Koordinationsstörungen mit dem Fallen lassen von Gegenständen. Auffallend sind arrhythmisch zuckende Bewegungen. Es können alle Muskelgruppen betroffen sein, häufig sind aber Hände, Füße und der Gesichts-Hals-Bereich befallen. Die Bewegungen sistieren im Schlaf und sind unter Sedierung oder für kurze Zeit willentlich suppressierbar.

- Chorea tritt ca. 1–7 Monate nach der Streptokokkeninfektion auf und ist aufgrund dieser langen Latenz selten mit Arthritis oder Karditis vergesellschaftet.

Außerdem lässt sich deshalb nur in zwei Drittel der Fälle eine vorausgegangene Streptokokkeninfektion eruieren; dies erschwert die Diagnose des rheumatischen Fiebers. Die Prognose der Chorea ist gut. Im Mittel dauern die Beschwerden 15 Wochen an, können aber auch bis zu 2 Jahre anhalten.

Die Inzidenz der subkutanen Rheumaknoten ist sehr variabel und wird mit bis zu 20% beschrieben. Sie sind derb, schmerzlos, frei beweglich und ca. 0,5–2 cm groß. Da die Haut darüber reizlos ist, werden die Knoten häufig übersehen, wenn man nicht gezielt danach sucht. Sie treten v. a. über Knochenvorsprüngen oder an Strecksehnen wie Ellbogen, Knie, Knöchel, Achillessehne, am Handgelenk oder am Hinterkopf auf. Die Läsionen bestehen 1–4 Wochen. Sie sind nicht spezifisch für das rheumatische Fieber, sondern treten auch beim Lupus erythematoses oder bei der

rheumatoiden Arthritis auf. Die Knoten treten sehr selten als solitäres Hauptkriterium auf und sind besonders häufig mit einer schweren Karditis assoziiert.

Das Erythema marginatum tritt in 4 bis maximal 20% der Fälle von rheumatischem Fieber auf. Es beginnt als rosa Makel oder Papel und breitet sich zirkulär oder serpigiös aus. Wie die Rheumaknoten ist es asymptomatisch, und man sollte aktiv danach suchen. Das Erythem erscheint v. a. am Stamm und an den proximalen Extremitäten. Die einzelnen Läsionen können innerhalb weniger Minuten oder Stunden entstehen und wieder verschwinden. Das Erythema marginatum tritt häufig sehr früh im Verlauf des rheumatischen Fiebers auf und kann über Monate und Jahre persistieren, unabhängig von anderen Krankheitsmanifestationen oder einer antiinflammatorischen Therapie. Eine Assoziation wird meistens mit einer Karditis und rheumatischen Knoten berichtet. Genauso wenig wie die Knoten ist das Erythem spezifisch für das rheumatische Fieber und tritt auch bei Sepsis, medikamentenbedingt oder bei einer Glomerulonephritis auf.

13.3.4 Labordiagnostik

- ▶ Der Nachweis eines Infektes mit Gruppe-A-Streptokokken ist entscheidend für die spätere Diagnose des rheumatischen Fiebers und essentiell für eine effektive Primärprävention.

Grundlage jeder Diagnostik muss die klinische Evaluation sein, um risikoadaptiert weitere Untersuchungen einzuleiten. Aufgrund der unspezifischen Befunde wird aber bei V.a. Gruppe-A-Streptokokken Pharyngitis zusätzlich eine mikrobiologische Bestätigung empfohlen (American Heart Association, Evidenzgrad IB, Gerber et al. 2009). Der diagnostische Standard besteht in der kulturellen Anzucht der Streptokokken aus einem Rachenabstrich. Alternativ existieren Schnelltests, die spezifische Oberflächenantigene der Gruppe-A-Streptokokken nachweisen. Die Sensitivität dieser Tests variiert sehr stark und ist schlechter als der Kulturnachweis. Problematisch bei beiden Verfahren ist, dass nicht zwischen einer tatsächlichen Infektion und einem harmlosen Trägerstatus unterschieden werden kann.

Hierfür eignen sich die Antikörpernachweise für Streptokokken. Am gebräuchlichsten sind der Anti-Streptolysin-O-Test oder der Anti-DNAse-B-Test. Die Titer steigen 3–4 Wochen nach der Infektion an und bleiben für 3–4 Wochen erhöht. In der Routine sollte also eine Wiederholung des Tests nach 3 Wochen erfolgen. Mindestens einer der beiden Tests sollte signifikant erhöhte Titerwerte ergeben.

13.4 Therapie

Fast alle Therapieoptionen des akuten rheumatischen Fiebers sind gar nicht oder schlecht durch Studien belegt. Grundsätzliche Empfehlung ist eingeschränkte Bettruhe während der akuten Entzündungsreaktion. Beim Nachweis einer Karditis sollte diese mindestens 4 Wochen eingehalten werden. Um eine längere Antigenexposition der Streptokokken zu vermeiden, sollte eine antibiotische Eradikation angestrebt werden. Diese beeinflusst allerdings nicht den Verlauf, die Häufigkeit oder die Schwere der kardialen Beteiligung.

- ▶ Bei eindeutig gesicherter Diagnose eines rheumatischen Fiebers wird eine antiinflammatorische Therapie mit ASS empfohlen.

Initial wird über 2 Wochen mit einer Dosis von 100 mg/kgKG/Tag in 4–5 Einzeldosen begonnen, die für weitere 3–6 Wochen auf 60–70 mg/kgKG/Tag reduziert werden kann. Zu achten ist bei diesen hohen Dosierungen auf Intoxikationssymptome (Thatai u. Turi 1999). Im Fall einer Unverträglichkeit kann auf andere NSAID wie z. B. Naproxen gewechselt werden. Der Einsatz von Steroiden ist strittig. Eine große Metaanalyse zeigte keinen Unterschied zwischen ASS und Steroiden, bezogen auf die Häufigkeit einer späteren rheumatischen Klappenerkrankung (Alber et al. 1995). Der Einsatz bei Herzinsuffizienz, Perikarderguss oder ASS-refraktärer Erkrankung ist mit einer Prednisonosis von 1–2 mg/kgKG/Tag möglich. Die Dosis sollte nach 2–3 Wochen langsam ausgeschlichen werden. Bisher existieren keine Untersuchungen, die einen Nutzen dieser antiinflammatorischen Therapie bezüglich des Verlaufes der Karditis oder der kardialen Spätfolgen zeigen. Die Therapiedauer richtet sich dementsprechend nach dem klinischen Verlauf bzw. den Entzündungsmarkern. Nur selten dauert die entzündliche Aktivität länger als 6 Monate. Gelegentlich kann es 2–3 Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem leichten Rebound-Phänomen kommen, das aber nur bei schwersten Symptomen eine erneute Therapie nötig macht.

- ▶ Die operative Klappensanierung ist die wichtigste Therapie v. a. der chronischen Klappenerkrankung nach rheumatischem Fieber.

Aber auch in der akuten Phase des rheumatischen Fiebers kann es zu einer schwer symptomatischen Herzinsuffizienz kommen. In echokardiographischen und histologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass in dieser Situation die Myokarditis mit Gewebeuntergang und möglicher ventrikulärer Dysfunktion keine Rolle spielt. Alleinig ausschlaggebend auch in der akuten Phase ist die Dysfunktion der Klappen (World Health Organization 1999). Es galt lange Zeit als gefährlich, eine akut rheumatisch entzündete Klappe zu operieren. Diese historische Ansicht konnte in 2 Studien widerlegt werden; hier konnte die Operation akut entzündeter Klappen mit niedriger Mortalität durchgeführt werden. Die z. T. therapierefraktäre Herzinsuffizienz bestand postoperativ nicht mehr. Auffallend war allerdings, dass eine Klappenrekonstruktion bei akuter Entzündung häufig eine Reoperation notwendig machte, sodass hier ein primärer Klappenersatz anzustreben ist.

13.5 Prävention

13.5.1 Primärprävention

Definition

Die Primärprävention ist als die antibiotische Therapie eines Infektes des oberen Respirationstraktes mit Gruppe-A-Streptokokken definiert.

Um eine Prävention des rheumatischen Fiebers zu gewährleisten, sollte die Streptokokkenpharyngitis innerhalb von 9 Tagen nach Symptombeginn therapiert werden. Entsprechend einer aktuellen Metaanalyse kann das Auftreten des rheumatischen Fiebers so um 70–80% reduziert werden (Robertson et al. 2005). Mittel der ersten Wahl sind Penizilline, da bisher so gut wie keine Resistenzen bekannt sind (Evidenzgrad IB) (■ Tab. 13.2). Eine orale

■ **Tab. 13.2.** Empfehlungen für die Primärprävention des rheumatischen Fiebers in Form der Therapie der Streptokokkenpharyngitis bei Erwachsenen. (American Heart Association, Gerber et al. 2009)

Antibiotikum	Verabreichung	Dosis
Benzylpenicillin	Einmal i.m.	1.200.000 Einheiten
Penicillin V	Oral, 10 Tage	2- bis 3- mal 500 mg
Amoxicillin	Oral, 10 Tage	1 mal 50 mg/kg KG/Tag (max. 1g)
Cephalosporin, 1. Generation	Oral, 10 Tage	Wirkstoffabhängig
Clarithromycin	Oral, 10 Tage	15 mg/kg KG (max. 2-mal 250mg)

Therapie sollte für 10 Tage verabreicht werden, um eine Eradikation sicherzustellen. Bei Penizillinallergie können alternativ Cephalosporine (cave 10% Kreuzallergie) oder Makrolide eingesetzt werden; hierbei muss eine zunehmende Resistenzentwicklung v. a. gegen Erythromycin beachtet werden.

13.5.2 Sekundärprävention

Definition

Unter der Sekundärprävention versteht man die Antibiotikatherapie nach durchgemachtem rheumatischem Fieber oder rheumatischer Herzerkrankung mit dem Ziel, einen erneuten Streptokokkeninfekt und damit das Risiko eines erneuten rheumatischen Fiebers zu verhindern.

Es wird eine Sekundärprophylaxe für jeden Betroffenen mit durchgemachtem rheumatischem Fieber oder rheumatischer Herzerkrankung empfohlen (Evidenzgrad IA).

Mittel der ersten Wahl sind Penizilline. Empfohlen wird eine i.m.-Injektion, die gegenüber einer oralen Applikation bezüglich Compliance und Wirkstoffspiegeln vorteilhafter ist. Eine i.m.-Injektion alle 3 Wochen scheint des Weiteren effektiver zu sein als alle 4 Wochen, sodass Erstere besonders in Risikogebieten oder für Hochrisikopatienten empfohlen wird. Im Fall einer Penizillinallergie werden Sulfadiazin und als zweite Wahl Erythromycin empfohlen (■ Tab. 13.3).

Die Dauer der Sekundärprophylaxe muss häufig individuell angepasst werden, da das Rezidivrisiko von verschiedenen Faktoren abhängt. Grundsätzliche Empfehlung für die Dauer der Sekundärprophylaxe ist:

■ **Tab. 13.3.** Empfehlungen für die Sekundärprävention des rheumatischen Fiebers beim Erwachsenen. (American Heart Association, Gerber et al. 2009)

Antibiotikum	Verabreichung	Dosis
Benzylpenicillin	i.m., alle 3–4 Wochen	1.200.000 Einheiten
Penicillin V	Oral	250 mg 2-mal täglich
Sulfonamid (z. B. Sulfadiazin)	Oral	1 g täglich
Makrolide bei Penicillinallergie	Oral	variabel

- Patienten ohne nachgewiesene Karditis 5 Jahre oder bis zum 21. Lebensjahr,
- Patienten mit Karditis und leichten Residuen 10 Jahre oder bis zum 21. Lebensjahr und
- Patienten mit schweren Klappenschäden oder nach Klappenersatz 10 Jahre oder bis zum 40. Lebensjahr, ggf. lebenslang.

13.5.1 Streptokokkenimpfung

Schon seit vielen Jahren wird eine Impfung gegen Streptokokkeninfekte angestrebt, in der Hoffnung, damit den Auslöser des rheumatischen Fiebers zu verhindern. Hauptziel der Impfbemühungen war eine Immunisierung gegen das M-Protein, das viele Jahre als Hauptursache für die Autoimmunreaktion beim rheumatischen Fieber galt. Problematisch dabei war, dass es über 130 Typen des M-Proteins gibt. Außerdem führten die konservierten Anteile des M-Proteins, die für die Kreuzreaktion verantwortlich sind, anscheinend zu keiner natürlichen Immunität gegen die Infektion. Des Weiteren besteht bei einer Immunisierung gegen diese Epitope die Gefahr, durch die Impfung selbst eine Autoimmunantwort zu provozieren. Immunisierungsversuche mit Epitopen aus den hypervariablen Regionen des M-Proteins, die keine kreuzreagierenden Antikörper induzieren, laufen gerade als Phase-I-Studie am Menschen. Für andere Streptokokkenantigene wie beispielsweise die C5a-Esterase konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass eine nasale Impfung die Kolonialisierungsrate für Streptokokken senkt. Praxistaugliche Impfstoffe werden in frühestens 5 Jahren erwartet.

Literatur

- Albert DA, Harel L, Karrison T (1995) The treatment of rheumatic carditis: a review and meta-analysis. *Medicine* 74(1): 1–12
- Gerber MA et al. (2009) Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Circulation* 119 (11): 1541–1551
- Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM (2005) Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 5: 11
- Shulman ST et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the American Heart Association (1984) Jones criteria (Revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation*, 70: 204A–208A
- Thatai D, Turi ZG (1999) Current guidelines for the treatment of patients with rheumatic fever. *Drugs* 57(4): 545–555
- World Health Organization (1999) Model prescribing information. Drugs used in the treatment of streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever. World Health Organization, Geneva (WHO/EDM/PAR/99.1) http://www.who.int/druginformation/vol14num2_2000/volume14-2.pdf. Cited 03 March 2008
- World Health Organization (2004) Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Report of a WHO Expert Consultation. World Health Organization, Geneva 2004 (Technical Report Series No. 923). http://www.who.int/cardiovascular_diseases/media/en/cvd_tr923_flyer.pdf. Cited 03 March 2008

Immunologische Herzerkrankungen

C. Zobel

14.1 Ätiologie und Pathophysiologie – 363

14.2 Rheumatische Herzerkrankungen – 363

- 14.2.1 Rheumatoide Arthritis – 363
- 14.2.2 Spondylitis ankylosans – 365
- 14.2.3 Reiter-Syndrom – 365
- 14.2.4 Morbus Still – 365
- 14.2.5 Kollagenosen – 365
- 14.2.6 Vaskulitiden – 368

14.3 Restriktive und infiltrative Kardiomyopathien – 370

- 14.3.1 Löffler-Endokarditis – 370
- 14.3.2 Endomyokardfibrose – 370
- 14.3.3 Endokardiale Fibroelastose – 371
- 14.3.4 Hypersensitivitätssyndrom – 371

14.4 Reaktive Herzerkrankungen – 371

- 14.4.1 Postmyokardinfarktsyndrom (Dressler-Syndrom) – 371
- 14.4.2 Postperikardiotomiesyndrom – 372

Literatur – 372



Von entzündlichen Herzkrankheiten, die durch Bakterien oder Viren hervorgerufen werden oder von genetisch determinierten Herzerkrankungen, zu denen auch bestimmte Formen der Kardiomyopathie gehören, werden solche abgegrenzt, die vorherrschend auf immunologische Störungen im engeren Sinne zurückzuführen sind (■ Tab. 14.1).

14.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Erkrankungen aus dem allergischen/rheumatischen Formenkreis gehen mit einer Vielzahl von fassbaren immunologischen Störungen einher, die meist durch serologische Untersuchungen erkennbar sind. Die systemischen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises können aber auch kardiale Manifestationen aufweisen. Im weiteren Sinne werden immunologische Prozesse für Herzerkrankungen bei rheumatischen Erkrankungen (z. B. Kollagenosen), bei restriktiven und infiltrativen Kardiomyopathieformen (z. B. Amyloidose; ► Abschn. 12.3.5) sowie bei re-

aktiven Herzerkrankungen (z. B. Postkardiotomiesyndrom, Postmyokardinfarktsyndrom; ■ Abb. 14.1) diskutiert. Reaktive Herzerkrankungen können hierbei auch chronische Verlaufsformen nach Virusmyokarditiden mit chronisch erhöhten immunologischen Aktivitätsmarkern darstellen.

14.2 Rheumatische Herzerkrankungen

14.2.1 Rheumatoide Arthritis

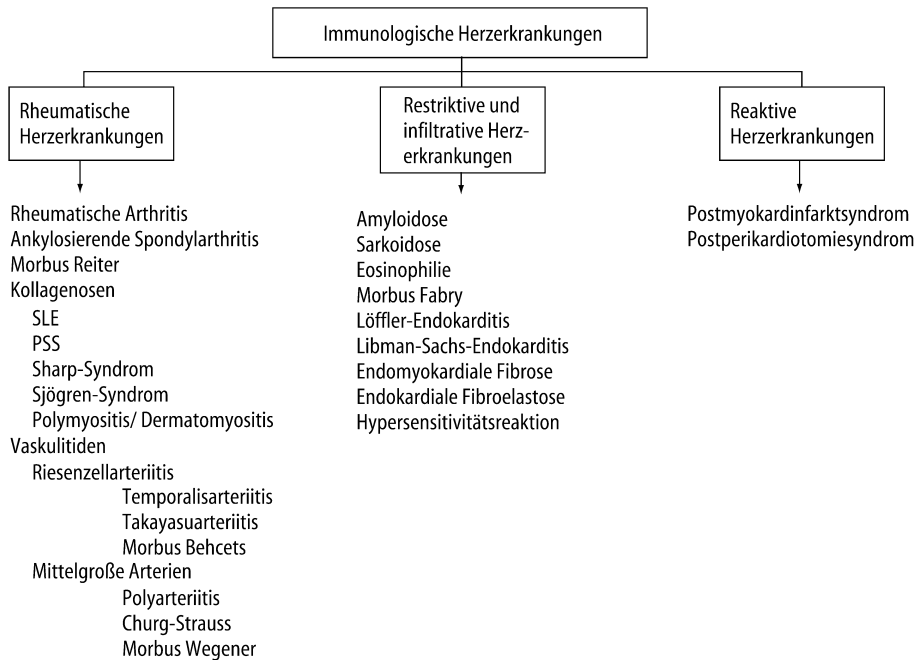
Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die durch Synovialitis zu Arthritis, Bursitis und Tendovaginitis führen kann. Bei dieser Erkrankung kann es auch zu extraartikulären Organmanifestationen kommen.

⦿ Typisch für die rheumatoide Arthritis, die zu Gelenkdestruktionen und Invalidität führt, ist der schubweise progrediente Verlauf der Erkrankung.

Der Erkrankung wird eine genetische Prädisposition und als krankheitserhaltende Reaktion eine Autoimmunerkrankung zu-

■ Tab. 14.1. Ursachen von Herzmuskelerkrankungen

Entzündlich	Viren, Bakterien (Rickettsien, Mykobakterien, Spirochäten), Pilze, Parasiten. Nichtinfektös: Kollagenosen, Granulomatosen, Kawasaki-Syndrom
Metabolisch	Mangel an Thiamin, Selen, Carnitin, Hypo-/Hyperkalzämie, Hypophosphatämie, Hypervitaminose D; Akromegalie, Thyreotoxikose, Hypothyreose, Urämie, Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Diabetes mellitus; Gicht, Oxalose, Porphyrrie, Elektrolytstörung
Toxisch	Alkohol, Kobalt, Zytostatika, Blei, CO, Lithium; Katecholamine, Quecksilber, Schlangengift, Paracetamol, Steroide, Kokain, Methysergid
Infiltrativ	Amyloidose, Hämochromatose, Glykogenspeicherkrankheiten, Sarkoidose, Morbus Fabry, Morbus Whipple, Morbus Gaucher
Fibroblastisch	Endomyokardfibrose, Löffler-Syndrom, Karzinoid
Hämatologisch	Sichelzellenanämie, Polyzythämie, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Leukämien
Hypersensitivität bei	Antibiotika, Sulfonamide, Antikonvulsiva, Tuberkulostatika, Antiphlogistika, Diuretika, Methyl dopa, Tetanusoxid, Amitriptylin, kardiale Abstoßung, Riesenzellmyokarditis
Genetisch	Hypertrophe dilatative, restriktive und hypertrophe rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
Idiopathisch	Idiopathische dilatative, restriktive und hypertrophe rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
Andere	Postpartale/peripartale Kardiomyopathie; abnorme Hitzeeinwirkung, Hypothermie, Röntgenbestrahlung, Tachykardie, Vasospasmen der Mikrozirkulation, Einschränkung der Koronarreserve, Degeneration kardialer Ganglien, Alteration des kardialen Zytoskeletts



■ **Abb. 14.1.** Immunologische Herzerkrankungen. *SLE* systemischer Lupus Erythematoses, *PSS* progressive systemische Sklerose

geschrieben, induziert durch entzündliche Infiltrationen mit autoreaktiven T-Helfer-Lymphozyten, Plasmazellen und »dendritic cells« (Zellen, die sich von Makrophagen ableiten).

Im Mittelpunkt der immunologischen Reaktionsformen steht die Interaktion von Lymphozyten und Monozyten mit Produktion von proinflammatorischen Zytotoxinen (z. B. IL-1, IL-6, TNF- α), Immunglobulinen und Autoantikörpern gegen das Fc-Fragment des IgG (Rheumafaktoren). Die Patienten zeigen unspezifische Entzündungszeichen wie Fieber, BSG- und CRP-Erhöhung, Anämie und in 70–80% der Fälle positive Rheumafaktoren. In 30–40% der Fälle sind ANA und zirkulierende Immunkomplexe positiv.

Aufgrund von autoptischen Untersuchungen hat man eine Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 3–5% herausgefunden. Histopathologisch entsprechen die kardiologischen Veränderungen den Veränderungen bei Rheumaknötchen. Auch entzündliche Veränderungen ohne Granulomnachweis v. a. mit Fibrosierungen und Verdickungen der Segel wurden berichtet. Die verschiedenen Herzklappen waren dabei etwa gleich häufig befallen. In einzelnen Fällen waren auch die Koronararterien, vornehmlich die kleineren intramyokardial verlaufenden Arterien, betroffen. Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auf, die durch eine erhöhte Inzidenz von Herzinsuffizienz, stummen Myokardinfarkten bei KHK und plötzlichen Herztodesfällen bedingt sind. Die kardiovaskuläre Mortalitätsrate ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um den Faktor 1,3–2,4 erhöht (Maradit-Kremers et al. 2005).

Klinische Symptome. Die rheumatoide Arthritis ist eine der häufigsten Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und kann in ihrer kardialen Manifestation zu Perikarditis, zu Klappenveränderungen, zur koronaren Arteriitis, zur Myokarditis, zu verschiedenen Formen der intraventrikulären Leitungsstörungen, zu Erkrankungen des Aortenbogens und zur pulmonalarteriellen Hypertension führen.

Diagnose. Die Diagnose wird nach den Richtlinien des ACR gestellt, nach denen zur Diagnosestellung mindestens 4 der folgenden 7 Zeichen und Symptomen vorhanden sein müssen:

- Morgensteifigkeit,
- Arthritis in 3 oder mehr Gelenkregionen,
- Arthritis an den Hand oder an den Fingergelenken,
- symmetrische Arthritis,
- subkutane Rheumaknoten,
- Rheumafaktornachweis,
- radiologische Veränderungen.

➤ Für die verminderte Lebenserwartung von Patienten mit rheumatoider Arthritis sind überwiegend kardiovaskuläre Ursachen verantwortlich.

Patienten mit Perikarditis zeigen häufig thorakale Schmerzen, gelegentlich einen Perikarderguss. Das klinische Erscheinungsbild entspricht dem anderer Perikarditisformen. Die Echokardiographie ist hier wegweisend. Häufiger kommt es jedoch zur Perikarditis constrictiva im Rahmen der rheumatischen Arthritis. Die Veränderungen im Bereich der Perikardblätter bzw. des Perikardergusses ähneln den Veränderungen, die auch bei der rheumatoiden Synovitis und rheumatoider Granulombildung zu sehen sind.

Therapie. Die Therapie der Myokardbeteiligung im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis fordert ein aggressives Angehen der zugrunde liegenden Erkrankung. Neben NSAID und Kortikosteroiden werden sog. Basistherapeutika wie Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Ciclosporin A eingesetzt, die als Immunsuppressiva das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen (Empfehlungsgrad Ib). Dabei besteht die täglich zu verabreichende Kortikosteroidmedikation zur Behandlung einer Serositis (Pleuritis, Perikarditis etc.) aus ca. 0,5 mg/kgKG Prednison. Bei lebensbedrohenden Zuständen ist eine hochdosierte Kortikosteroidmedikation von 1–2 mg/kgKG Prednison induziert. Eine

Therapie mit NSAID ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen problematisch. Es gilt auf jeden Fall, dass diese Substanzgruppe die Nierenfunktion beeinträchtigt und die Anwendung daher zu kardialen Dekompensationen bei herzinsuffizienten Patienten führen kann. In einer großen Metaanalyse ergab sich jedoch nur für Diclofenac (relatives Risiko: 1,4), nicht aber für Naproxen, Piroxicam und Ibuprofen ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (McGettigan u. Henry 2006). Die neuere Substanzgruppe der spezifischen COX-2-Inhibitoren ist aus kardiovaskulärer Sicht ebenfalls nicht unbedenklich. Zum Beispiel wurde Rofecoxib aufgrund seiner kardiovaskulären Nebenwirkungen (Erhöhung des Herzinfarkttrisikos) vom Markt genommen. Wahrscheinlich liegt hierbei ein Klasseneffekt vor, sodass generell eine Kontraindikation bei manifester ischämischer Herzerkrankung und nach Schlaganfall besteht, und eine Anwendung bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko nur erfolgen sollte, wenn klassische NSAID nicht vertragen werden.

Zytokininhibitoren wie TNF- α -Antagonisten (z. B. Etanercept, Adalimumab oder Infliximab) und IL-1-Rezeptorantagonisten (Anakinra) stellen im Moment die neueste und am stärksten antiinflammatorisch wirksame Medikamentengruppe dar, und es ist zu hoffen, dass sich durch ihren Einsatz eine Verminderung der kardiovaskulären Morbidität und Letalität der rheumatoiden Arthritis erreichen lässt (Empfehlungsgrad IIaB).

14.2.2 Spondylitis ankylosans

Die Spondylitis ankylosans (ankylosierende Spondylarthritis, Spondylitis ankylopoetica) wird auch als Morbus Bechterew bezeichnet. Die Erkrankung zeigt eine genetische Disposition; ca. 90% der Patienten sind Träger des HLA-B27-Antigens. Je nach Aktivität der oft schubweise verlaufenden Erkrankung finden sich laborchemisch erhöhte Entzündungsparameter (z. B. BSG, CRP).

Klinische Symptome. Neben der zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule und des Thorax kommt es häufig zur einer fixierten Kyphose. Nur sehr selten ist das kardiovaskuläre System beteiligt. Häufig betroffen sind dabei die Aorta sowie die Aortenklappe. Bei Herzbefall treten Rhythmusstörungen und Blockbilder auf. Histologisch zeigen sich eine Intimaproliferation sowie narbige Veränderungen im Bereich der Adventitia und der Media. Das Lumen der Vasa vasorum ist häufig verkleinert und von Lymphozyten- sowie Plasmazellinfiltraten umgeben. Oft bildet sich eine Aorteninsuffizienz aufgrund einer Verdickung und einer Verkürzung der Aortenklappenränder aus. Zudem kommt es neben der Aorteninsuffizienz (bis zu 10%) zu intraventrikulären Leitungsstörungen (12%) und Perikarderguss (4%).

Therapie. Kurzfristig erscheint bei schweren entzündlichen Schüben eine Kortikosteroidtherapie angebracht (Empfehlungsgrad IIaC). Immunhistologische Untersuchungen konnten eine vermehrte Expression von TNF- α im Iliosakralgelenk nachweisen. Basierend auf diesen Befunden haben auch TNF- α -Inhibitoren Eingang in die Therapie der Spondylitis ankylosans gefunden. Die kardiale oder die vaskuläre Beteiligung führt oft zu einer symptomatischen Therapie (ACE-Hemmer, Diuretika bei Klappeninsuffizienz) bzw. zum Klappenersatz.

14.2.3 Reiter-Syndrom

Hierbei finden sich ähnliche kardiale Beteiligungsformen wie bei der ankylosierenden Spondylarthritis. Allerdings sind nur sehr selten die großen Gefäße bzw. das Herzen betroffen.

14.2.4 Morbus Still

Der Morbus Still ist die systemische Manifestation der juvenilen rheumatoiden Arthritis oder der juvenilen chronischen Arthritis oder Polyarthritis. Es bestehen Allgemeinsymptome wie Fieber, Polyarthritis, Exantheme sowie Polyserositis von Perikard und Pleura. Die Erkrankung ist Rheumafaktor-negativ. Bei Erwachsenen können sich kardiale Manifestationen mit Perikarditis und Tamponade ausbilden.

14.2.5 Kollagenosen

Lupus erythematoses disseminatus

Definition

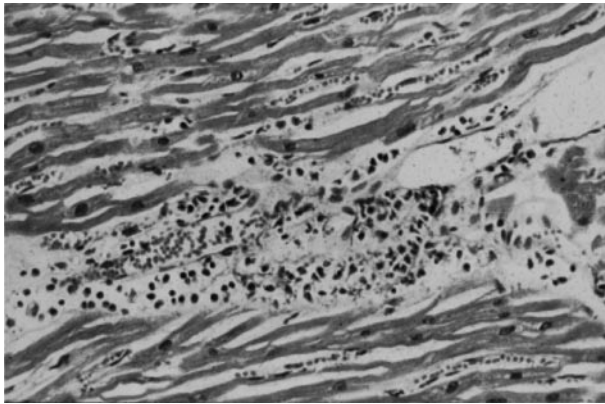
Der SLE bezeichnet eine Systemerkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes sowie zahlreicher Organe mit Vaskulitis, Perivaskulitis der kleinen Arterien und Arteriolen, verbunden mit Ablagerungen von Immunkomplexen, die aus DNA, Anti-DNA, Komplement und Fibrin bestehen.

Pathogenetisch wird eine Störung bei der Beseitigung von Zell- und Zellkernbestandteilen diskutiert. Hierbei wird bei der Prozessierung von Kernmaterial über antigenpräsentierende Zellen eine Immunantwort gegen nukleäre Proteine und doppelsträngige DNA (dsDNA) induziert. Krankheitsspezifische immunologische Befunde beinhalten daher v. a. den Nachweis von ANA mit hohem Titer (95%) und einen Antikörpernachweis gegen dsDNA (60–90%).

Diagnose. Die Diagnose wird nach den Leitlinien des ACR gestellt, wenn mindestens 4 der folgenden 11 Kriterien vorhanden sind:

- Schmetterlingserythem,
- diskoider Lupus erythematoses,
- Fotosensibilität,
- orale oder nasale Schleimhautulzera,
- nichterosive Arthritis von 2 oder mehr Gelenken,
- Serositis,
- Nierenbeteiligung,
- ZNS-Beteiligung,
- hämatologische Befunde (hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukopenie),
- immunologische Befunde (Anti-dsDNA, Anti-Sm, Antiphospholipidantikörper),
- ANA.

Kardiale Manifestation. Kardiale Manifestationen einer SLE-Erkrankung sind oft klinisch stumm und finden sich dann nur in autoptischen Untersuchungen. Im Vordergrund stehen die systemischen Manifestationen des SLE mit Fieber, Abgeschlagenheit, Arthritis, Hautsymptomen, Nierensymptomen, hämatologischen Befunden und ggf. psychischen Veränderungen. Eine Herzbeteiligung ist als akute, subakute oder chronische Perikarditis oder



■ **Abb. 14.2.** Myokarditis bei SLE. Herdförmige dichte interstitielle Infiltration durch eine lymphozytäre, perivaskulär betonte Entzündung. 44-jährige Frau, Tod im biventrikulären Herzversagen (HE-Färbung; Vergr. 200:1). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. J.W.U. Fries, Institut für Pathologie, Universität Köln)

Perimyokarditis mit Ergussbildung, Kardiomegalie und den Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (10% der Fälle) fassbar. Entzündliche Veränderungen können das Myokard, das Endokard und die Koronararterien betreffen. Funktionell kann sich dies in einer Beeinträchtigung der Pumpfunktion, in einer Endokarditis mit Klappenfehlfunktion und in einer Koronararterienverkalkung zeigen.

Die kardialen Manifestationsformen werden pathologisch oder immunpathologisch als Immunkomplexablagerungen im Bereich der Gefäßwände des Myokards oder des Perikards angenommen (■ Abb. 14.2). Die Diagnose einer SLE geht mit einer deutlich erhöhten kardialen Morbidität und Letalität einher.

➤ Kardiovaskuläre Ursachen stellen mit 37% die häufigste Todesursache bei SLE-Patienten dar (Manger et al. 2002).

Weiterhin konnten Untersuchungen zeigen, dass Frauen im Alter von 35–44 Jahren mit SLE ein 50-fach erhöhtes Risiko haben, einen Myokardinfarkt zu erleiden (Sander u. Giles 2002). Die genauen Ursachen hierfür sind nicht geklärt. Es wird jedoch eine vorzeitige Atherosklerose, hervorgerufen durch die inflammatorische Aktivität der Erkrankung, vermutet.

Die fibrinoiden Nekrosen im Rahmen der SLE-Erkrankung können prinzipiell in allen Regionen des Herzens vorkommen. Meist findet sich eine Endothelschädigung an den Unterseiten der Klappen. An diesen Nekrosen lagern sich Thromben an, die durch Granulationsgewebe organisiert werden. Es kommt zu einer Verdickung des Endokards, die an einzelnen Klappen oder multipel an verschiedenen Klappen gleichzeitig auftreten und mehrere Millimeter groß werden kann. Die Verdickungen werden auch als Wäzchen (Verrucae) bezeichnet und finden sich an den Unterseiten der AV-Klappen als Prädilektionsstellen. Diese, bei einer Libman-Sacks-Endokarditis häufig post mortem gefundenen Wäzchen, haben hämodynamisch meist keine Bedeutung. Im Myokard finden sich Infiltrate aus Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Sind Sinus- oder AV-Knoten bzw. Anteile des Reizleitungssystems befallen, kommt es zu Blockbildern. Die Diagnose des Endokardbefalls kann mit standardechokardiographischen Untersuchungen bei ca. 18% der Patienten, mit der TEE bei 74% gestellt werden.

➤ Die häufigsten kardialen Manifestationsformen des SLE sind die Perikarditis und die Myokarditis.

Die Symptome sind meist unspezifischer Natur und gehen mit Thoraxschmerzen, Perikardreiben, Tachykardie sowie EKG-Veränderungen mit diffuser ST-Strecken-Erhöhung, vereinzelt mit Sinustachykardie oder Rhythmusstörungen einher. Zur exsudativen **Perikarditis** mit Perikarderguss kommt es meist bei Patienten mit immunologisch aktiver Lupuserkrankung. Das Auftreten einer **Myokarditis** wird bei autoptischen Untersuchungen in bis zu 40% der Fälle angegeben. In Myokardbiopsien können lymphozytäre Infiltrate im Interstitium und Fibrosierungen im Bereich der Blutgefäße nachgewiesen werden. Diese Beteiligung findet sich in einer hohen Anzahl und widerspricht der nur selten klinisch feststellbaren Manifestation einer **Endokarditis** bei SLE-Patienten. Es kommt zu einer atypischen Endokarditis mit knotigen Vegetationen, die sowohl die Ober- wie auch die Unterseite der verschiedenen Klappen befallen. Am häufigsten ist das hintere Segel der Mitralklappe beteiligt.

➤ Charakteristisch für die Libman-Sacks-Endokarditis ist der knotige Befall mehrerer Klappen und häufig die Beteiligung des rechten Herzens.

Selten entwickelt sich eine hämodynamisch bedeutende Insuffizienz, hier vornehmlich der Mitralklappe, oder eine Stenosenkomponente. Embolische Ereignisse ins Gehirn oder in die Koronararterien sind eine Rarität. Mikroskopisch finden sich in den Klappen ein herdförmiges Ödem, fibrinoid degenerierte kollagene Fasern sowie Ansammlungen von Histiozyten, Lymphozyten und Plasmazellen. Charakteristische Hämatoxylinkörperchen (»purple bodies«) entsprechen Einschlüssen in LE-Zellen aus Kernresten. Die knotigen oder warzenartigen Veränderungen auf den Klappen oder im Bereich des Endokards, der Klappenränder und des Halteapparates bestehen aus Fibrin, Blutplättchen und nekrotisierenden Klappenanteilen. Auch sie können Purple bodies enthalten.

Therapie. Bei SLE mit Beteiligung des Herzens wird eine Prednisolonstoßtherapie in Kombination mit Immunsuppressiva durchgeführt. Je nach Schwere des Befalls wird Azathioprin oder eine Cyclophosphamidbolustherapie angewendet. Als Dauerbehandlung wird Mycophenolat oder Azathioprin in Kombination mit Glukokortikoiden empfohlen. Eine optimale antihypertensive Therapie ist für die Erhaltung der Nierenfunktion sehr wichtig.

➤ Ab der 18.–24. Schwangerschaftswoche muss der Fetus einer SLE-Patientin engmaschig sonographisch überwacht werden, da es durch die Antikörper zu einer fetalen Myokarditis kommen kann, die dann mit systemischen Dexamethasongaben behandelt werden sollte.

Antiphospholipidsyndrom

Definition

Das Antiphospholipidsyndrom kann auch unabhängig von der klinischen Symptomatik eines Lupus erythematoses auftreten und beinhaltet thrombotische Verschlüsse der venösen sowie auch der arteriellen Gefäße, eine Thrombozytopenie, eine hohe Abortrate und häufig falsch-positive Lues-tests (VDRL).

Antiphospholipidantikörper finden sich bei 20–50% der SLE-Patienten und können durch 2 Testmethoden differenziert werden: mit dem ACLA und dem LA. Bei den Patienten kommt es zu tiefen Beinvenenthrombosen, arteriellen Embolien und Schlaganfällen. Im Bereich des Herzens findet man häufig Klappenerkrankungen. Die Klappen zeigen warzenähnliche Läsionen und Auflagerungen sowie einen fibrokalzifizierenden Umbau und sind meist verdickt. Es sollte eine Antikoagulation mit einer Ziel-INR um 3,0 durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IIaB).

Progressive systemische Sklerose

Definition

Die PSS wird auch als systemische Sklerodermie oder systemische Sklerose bezeichnet. Es handelt sich um eine Systemerkrankung des Bindegewebes mit Kollagenanhäufung und Fibrose von Haut sowie inneren Organen, die mit einer obliterierenden Angiopathie einhergeht.

Histologisch findet sich eine Zwiebelchalenangiopathie mit Intimaproliferation, die zu Haut- und Organinfarkten führt. Die Ätiologie ist unbekannt. Pathogenetisch besteht eine Regulationsstörung der Fibroblasten, die übermäßig Kollagen produzieren. Dadurch kommt es zu einer obliterierenden Angiopathie. Die PSS ist eine systemische Erkrankung, deren Hautveränderungen das äußere klinische Bild (90% Sklerodermie, 78% Raynaud-Phänomen) bestimmen. Diagnostische Marker sind Antikörper gegen ENA. Antinukleäre Antikörper sind bis zu 95% positiv.

Es werden im Wesentlichen zwei Verlaufsformen unterschieden: In 40% der Fälle kommt es zu einem diffusen Verlauf mit generalisierten Ödemen, Sklerose sowie Beteiligung der inneren Organe mit Nachweis von Scl-70 (Anti-Topoisomerase-1). Daneben findet sich eine akrale, limitierte Verlaufsform als sog. CREST-Syndrom mit Nachweis von Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien. Hierbei können in 70% der Fälle Antizentromerantikörper (ACA), aber kein Scl-70 nachgewiesen werden.

- Bei Sklerodermie ist das Herz in etwa einem Drittel der Fälle mit erkrankt.

Es werden interstitielle Infiltrate im Herzmuskel beobachtet, die fibrös umgewandelt werden und verkalken können. Koronararterien sind nicht befallen. Klinisch imponieren Herzrhythmusstörungen, insbesondere Überleitungsstörungen sowie uncharakteristische elektrokardiographische Befunde. Auch Zeichen einer muskulären Herzinsuffizienz wurden beobachtet. Es kann sich ein Cor pulmonale entwickeln, das im Rahmen der CREST-Form meist auf dem Boden einer primären pulmonalarteriellen Hypertonie entsteht. Dagegen wird das Cor pulmonale bei der diffusen Form der Sklerodermie sekundär durch eine Lungenfibrose hervorgerufen.

- Bei der diffusen Sklerodermie können die Veränderungen im Bereich der Lunge zur Lungenfibrose und zu restriktiven Ventilationsstörungen mit einer verminderten CO₂-Diffusionskapazität führen.

Es kann zur Beteiligung des Perikards (fibrinoide Entzündung), des Myokards und des Reizleitungssystems kommen. Auch eine Herzbeteiligung mit diffuser Vernarbung ist möglich, die zu einer vorwiegend diastolischen Funktionsstörung des Herzens führt.

Therapie. Die symptomatische Therapie entspricht der Behandlung der Herzinsuffizienz. Niedrig dosierte Steroide und Immunsuppressiva sind bei schwerem Verlauf indiziert (Empfehlungsgrad IIaC). Eine konsequente antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern kann das Auftreten kardialer Funktionsstörungen reduzieren. Die pulmonale Hypertonie ist möglicherweise einer Therapie mit inhalativen Prostatykinanaloga (z. B. Iloprost; Empfehlungsgrad IIaB) zugänglich; neuere Ergebnisse weisen auch auf günstige Einflüsse des Endothelinantagonisten Bosentan (Empfehlungsgrad IIaB) hin. Auch konnten erste kleinere Studien positive Ergebnisse mit Sildenafil (Ghofrani et al. 2002; Empfehlungsgrad IIaB) aufzeigen. Lungentransplantationen sind ebenfalls erfolgreich durchgeführt worden.

Sharp-Syndrom (»mixed connective tissue disease«)

Definition

Beim Sharp-Syndrom (MCTD) handelt es sich um eine Kollagenose, die eine Überlappungssymptomatik aus SLE, Sklerodermie, Polymyositis und rheumatoider Arthritis als klinisches Bild zeigt.

Eine Beteiligung von Nieren, Herz bzw. ZNS gibt es eher selten. Obligat wird eine Raynaud-Symptomatik oft in Verbindung mit sklerodermieartigen Hautveränderungen beobachtet. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis von ANA. Allein die klinisch häufige Überlappung mit sklerodermieartigen Hautveränderungen und entsprechenden Veränderungen der inneren Organe zeigt, dass die kardiale Manifestation ähnlich verläuft wie bei Sklerodermie. Häufig entsteht aufgrund der Gefäßveränderungen eine deutliche pulmonalarterielle Hypertonie als Folge der Vasculopathie mit einhergehender Intimaproliferation und vermindertem Gefäßlumen der pulmonalen Arteriolen. In Einzelfällen wurde auch über Perikarditis, Pleuritis, Perikarderguss, Myokarditis oder Rhythmusstörungen berichtet.

Insgesamt zeigt diese Erkrankung eine günstige Prognose, sodass oft keine Immunsuppressiva notwendig werden, sondern NSAID und Steroide in niedriger Dosierung ausreichen.

Sjögren-Syndrom

Definition

Das Sjögren-Syndrom besteht aus der Trias Keratoconjunctivitis sicca mit Xerophthalmie (Augentrockenheit), Xerostomie (Mundtrockenheit) und lymphozytärer Infiltration der Speicheldrüse.

Es wird zwischen einer primären und einer sekundären Form unterschieden; Letztere tritt bei rheumatoider Arthritis, anderen Kollagenosen oder bei chronischer Hepatitis C auf. Nur sehr selten ist das Myokard oder das Perikard betroffen. Dann können sich histopathologisch im Bereich des Perikards warzenähnliche Verknotungen, ähnlich denen bei SLE, zeigen.

Dermatomyositis

Bei der Polymyositis handelt es sich um eine seltene entzündliche Systemerkrankung der Skelettmuskulatur mit lymphozytärer Infiltration, die insbesondere perivaskulär auftritt. Ist die Haut beteiligt, spricht man von einer Dermatomyositis. Es gibt idiopathische Formen, aber auch Assoziationen mit malignen Tumoren oder anderen Vaskulitiden oder Kollagenosen.

Klinische Symptome. Die Patienten zeigen Symptome einer Myositis der proximalen Extremitätenmuskulatur mit Muskelschwäche im Schulter- und Beckengürtel. Ist die Haut zusätzlich betroffen, finden sich auch lividrote, ödematöse Erytheme des Gesichts sowie weißliche bis blasse Papeln der Fingerstreckseiten und Nagelfalzhyperkeratosen. Eine Beteiligung des Herzens wird in ca. 30% der Fälle in Form einer interstitiellen Myokarditis beobachtet. Dann können sich Rhythmusstörungen und eine Pumpfunktionsstörung ausbilden.

Diagnose. Zur Diagnosestellung sind die klinischen Symptome, eine Kreatinkinaseerhöhung, ein pathologisches Stimulationselektromyogramm sowie eine Muskelbiopsie wegweisend. Eine Tumorsuche sollte in jedem Fall durchgeführt werden. Bei der labor diagnostischen Untersuchung sind erhöhte Entzündungsparameter und erhöhte Muskelenzyme nachweisbar. Es finden sich in 50% der Fälle ANA.

Therapie. Bei tumorassoziierten Formen kann die Tumorentfernung zu einer Besserung führen. Ansonsten empfiehlt sich eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden und eventuell Methotrexat, Azathioprin oder Ciclosporin A.

14.2.6 Vaskulitiden

Vaskulitiden bezeichnen immunoreaktiv ausgelöste Gefäßentzündungen mit Schädigung der betroffenen Organe (■ Tab. 14.2, ■ Abb. 14.3). Ausmaß und Spektrum der klinischen Symptome hängen ganz entscheidend von der Lokalisation der Gefäßveränderungen bzw. deren Veränderungen in den Zielorganen ab. Es werden sekundäre Vaskulitiden z. B. infolge eines Befalls bei rheumatoider Arthritis, verschiedenen Formen der Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen sowie Infektionserkrankungen

(z. B. HIV-Infektion) von primären Vaskulitiden unterschieden. Zu diesen gehören zum einen die systemische nekrotisierende Vaskulitis (klassische Panarteriitis nodosa), das Churg-Strauss-Syndrom, verschiedene Formen der Hypersensitivitätsvaskulitiden, die Wegener-Granulomatose, die Riesenzellarteriitis [Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis (Morbus Horton), Takayasu-Arteriitis] sowie nicht näher klassifizierbare Vaskulitisformen, wie z. B. die Thrombangiitis obliterans (Morbus Winiwater-Buerger) oder das Kawasaki-Syndrom.

Riesenzellarteriitis

Definition
Die Riesenzellarteriitis ist eine der häufigsten Formen der Vaskulitiden, die vornehmlich bei älteren Patienten zu finden ist. Sie befällt gehäuft die mittelgroßen Arterien.

Die Aorta und ihre abgehenden Gefäße sind bei ca. 15% der Patienten befallen. Etwa 50% der Patienten leiden auch an Polymyalgia rheumatica. Die Ätiologie der Erkrankung ist weitgehend unklar; eine Häufung findet sich nach viralen Infekten oder Immunisierung. Dies gilt als Hinweis für eine mögliche infektiöse oder autoimmuninduzierte Genese. Ebenfalls wird eine genetische Prädisposition diskutiert.

Histopathologisch zeigt sich eine granulomatöse Infiltration der Media mittelgroßer und großer Arterien. Vornehmlich sind die proximalen Abgänge der Aorta, besonders die extrakraniellen Gefäße sowie Gefäße der oberen Extremitäten befallen. Ist die Aorta selbst beteiligt, kann es infolge der entzündlichen Prozesse zu einer Aufweichung der Aortenwand und in dessen Folge zu lokalisierten Aneurysmata, ringförmigen Dilatationen und Aorteninsuffizienz kommen. Die Erkrankung befällt vornehmlich Frauen.

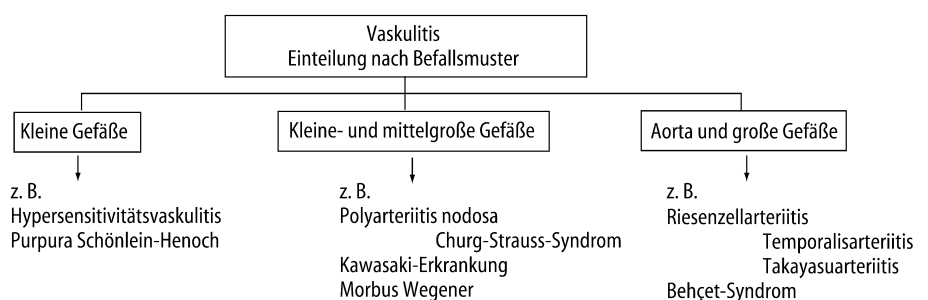
Symptomatisch wird die Erkrankung häufig durch klopfende, temporal betonte **Kopfschmerzen**. Die betroffene Region ist

■ Tab. 14.2. Kardiale Beteiligung bei Vaskulitis

Art der Vaskulitis	Perikarditis	Arteriitis	Myokarditis	Endokarditis	Klappenbeteiligung ^a	Reizleitungssystem	Aortitis
Polyarteriitis nodosa	+	++	+	-	-	+	-
Morbus Kawasaki	+	++	+	++	-	+	-
Churg-Strauss-Syndrom	+	+++	+	+	++	+	++
Wegener-Granulomatose	++	+	+	-	+	+	-
Riesenzellarteriitis	+	+	+	-	+	-	+++
Morbus Takayasu	-	+	-	-	+	-	+++
Morbus Behçet	-	+	+	-	+	-	++

^a Klappenbeteiligung aufgrund eines Befalls der Klappen oder nach Dilatation der Aorta ascendens; Vorkommen: + <1%, ++ =1,5%, +++ >5%.

■ Abb. 14.3. Einteilung der Vaskulitis nach Befallsmuster



dabei hochempfindlich auf Druck; manchmal zeigen sich auch Schmerzen bei heftigen Kaubewegungen. Die körperliche Untersuchung zeigt häufig Patienten mit fieberhafter Erkrankung, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und depressiver Verstimmung. Diese klinischen Symptome gehen mit unspezifischen Entzündungsreaktionen wie BSG- und CRP-Erhöhung sowie einer leichten Leukozytose und Anämie einher.

Die Sicherung der Diagnose kann mithilfe einer Biopsie befällener Areale geschehen (meist Biopsie der Temporalarterien). Diese ist in ca. 30% der Fälle falsch-negativ.

- ➊ Nach länger durchgeführter Therapie (Kortikosteroide) findet sich meist kein positiver bioptischer Nachweis mehr. Bei Verdacht auf eine Temporalarteriitis sollte daher umgehend eine Biopsie entnommen werden.

Eine wichtige Rolle bei der initialen Diagnostik spielt die Farbdopplersonographie. Hier findet sich bei einem befallenen Gefäß typischerweise ein perivaskuläres »Halosignal«.

ⓘ Cave

Betrifft die Riesenzellarteriitis die Aa. centrales retinae, besteht Erblindungsgefahr.

Sehstörungen, Amaurosis fugax und Störungen des Farbsehens sind häufige Symptome. Kommt es zum Verschluss großer, von der Aorta abgehender Gefäße, zeigen sich meist, ähnlich wie bei der Takayasu-Arteriitis, ein verminderter Puls und ein verminderter Blutdruck im Bereich der oberen Extremitäten. Das klinische Erscheinungsbild kann durch den Befall unterschiedlicher Gefäßsysteme sehr mannigfaltig sein. Im Gegensatz zur Takayasu-Arteriitis sind fast nie die Nierenarterien beteiligt.

Therapie. Therapeutisch werden hochdosiert Glukokortikoide eingesetzt (z. B. Prednisolon 20–50 mg/Tag); nach klinischer Besserung kann eine stufenweise Reduktion auf 5–10 mg/Tag Erhaltungstherapie über mindestens 2 Jahre durchgeführt werden (Empfehlungsgrad IB). Die BSG dient dabei als guter Parameter für das Ansprechen der Therapie. In steroidrefraktären Fällen kann eine Methotrexatbehandlung versucht werden. Bei Patienten mit thorakalem Aortenaneurysma kann eine chirurgische Therapie indiziert sein; diese sollte, wenn möglich, nach Einleitung einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden.

Takayasu-Arteriitis

Diese Form der Riesenzellarteriitis führt meist zum Verschluss der vom Aortenbogen ausgehenden großen Arterien und wird auch als entzündliche Form des Aortenbogensyndroms bezeichnet. Auch hier ist die Ätiologie weitgehend unklar, und meist sind jüngere Frauen betroffen. Während die Riesenzellarteriitis im Versorgungsbereich der A. carotis bzw. A. temporalis vorwiegend in den Vereinigten Staaten und Europa auftritt, kommt die Takayasu-Erkrankung meist bei Patientinnen in Asien und Afrika vor. Histopathologisch findet sich häufig während der aktiven Form der Erkrankung eine granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Äste mit Einbeziehung der Media und der Adventitia in den Entzündungsprozess. In späteren Phasen finden sich eine Sklerose, eine Intimahyperplasie und eine Mediadegeneration. Diese Erkrankung führt letzten Endes zu einem Verschluss des Gefäßlumens. Neben entzündlich veränderten Segmenten können sich auch nichtbefallene Abschnitte präsentieren. Es können Pulmonalgefäße, Aorta, Aortenbogen sowie auch Aortenabgänge

im Bereich des Abdomens befallen sein. Der Erkrankungsbeginn liegt meist um das 30. Lebensjahr.

Die Patienten zeigen Allgemeinsymptome mit generalisiertem Krankheitsgefühl, ggf. Fieber, Gewichtsverlust sowie gelegentlich Schwindel und Sehstörungen. Entsprechend dem Befallsmuster kann es zu Claudicatio-intermittens-Beschwerden im Bereich der Extremitäten, zu Puls- bzw. Blutdruckdifferenzen zwischen oberer und unterer Extremität kommen. Die BSG ist meist deutlich erhöht. Neben einer Anämie findet sich eine diskrete Leukozytose. Oft zeigen die Patienten eine arterielle Hypertension, v. a. bei Befall der Nierenarterien. Diese kann bei Fortbestehen Ursache einer sekundären Herzinsuffizienz sein.

Therapie. Wie bei der Riesenzellarteriitis vom Temporalistyp besteht die Therapie aus hochdosierten Glukokortikoiden (Prednisolon 1 mg/kgKG/Tag). Alternativ kann Cyclophosphamid (2 mg/kgKG/Tag), Methotrexat (0,3 mg/kgKG/Woche) oder Azathioprin (1–2 mg/kgKG/Tag) versucht werden. Bei fortgeschrittenen Stadien kann eine Besserung der Symptome durch bypasschirurgische Eingriffe oder PTA erreicht werden.

Vaskulitiden mit Befall der mittelgroßen Arterien und Arteriolen

Der Befall mittelgroßer Arterien findet sich bei der Polyarteriitis nodosa, dem Churg-Strauss-Syndrom und der Wegener-Granulomatose.

Panarteriitis nodosa

Definition

Die Panarteriitis nodosa (Periarteriitis nodosa, Polyarteriitis nodosa) bezeichnet eine nekrotisierende Entzündung der mittelgroßen und der kleinen Arterien im Bereich der inneren Organe sowie auch der Waden und der Unterarmmuskeln.

Makroskopisch imponieren kleine knötchenförmige Verdickungen in perlschnurartiger Anordnung. Histologisch entspricht die knötchenförmige Verdickung einer fibrinoiden Verquellung aller Wandschichten der Gefäße mit Medianekrose und Intimaprolieration. Insgesamt handelt es sich um eine seltene Erkrankung; häufig sind die Nieren oder die Koronararterien beteiligt. Auf der entzündeten Intima können sich Thromben entwickeln, die bei einer kritischen Einengung oder bei Verschluss des Lumens zu einer Ischämie führen. Meist sind dabei nicht die Hauptstämme beteiligt, sodass es häufig nur zu fleckförmigen und kleineren Nekrosearealen kommt. Als Rarität wurden entzündliche Wandveränderungen mit der Ausbildung von Koronararterienaneurysmata und Perforation berichtet. Insgesamt wird die Beteiligung der Koronararterien mit ca. 50% angegeben. Wie bei allen Vaskulitiden finden sich auch bei dieser Form unspezifische Entzündungszeichen, Nachweis von ANA und cANCA (10%).

Therapie. Die Therapie der Hepatitis-B-assoziierten Panarteriitis nodosa entspricht der der chronischen Hepatitis (α -Interferon, ggf. in Kombination mit Lamivudin), ansonsten wird mit Glukokortikoiden behandelt. Eine Behandlung führt zu einer langfristigen Remission bei ca. 90% der Erkrankten. Die Einführung der Kortikosteroidtherapie und der immunsuppressiven Therapieformen sowie die Behandlung der Herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertonie und der beeinträchtigten Nierenfunktion haben die Prognose dieser Patienten deutlich verbessert.

Churg-Strauss-Syndrom

Definition

Das Churg-Strauss-Syndrom – histopathologisch eine der Panarteriitis nodosa sehr ähnliche Form der Vaskulitis – zeigt überwiegend Beteiligungen im Bereich der Lunge. Häufig betroffen sind Allergiker mit bestehendem Bronchialasthma oder allergischer Rhinitis.

Überwiegend sind kleine Arterien, aber auch Venolen befallen. Die entzündlichen Granulome der Gefäße enthalten meist reichlich eosinophile Granulozyten. Gelegentlich sind auch die Koronararterien betroffen. Die kardiale Manifestation kann sich dabei in einer akuten Perikarditis, Perimyokarditis, chronisch konstruktiven Perikarditis, Herztamponade, Herzinsuffizienz und im Auftreten von verschiedenartigen Rhythmusstörungen zeigen. Die Häufigkeit kardialer Manifestationen liegt bei ca. 50%. Auch sind eosinophile Infiltrate und Fibrosierungen perivaskulär beschrieben worden. Eine Endomyokardbiopsie kann für die Zuordnung zu einem mehr entzündlichen oder fibrosierenden Prozess hilfreich sein.

Therapie. Die Therapie ist stadienabhängig: Im generalisierten Stadium wird zur Remissionsinduktion mit Prednisolon (1 mg/kgKG/Tag) und Cyclophosphamid (2 mg/kgKG/Tag) behandelt. Im Rahmen der Erhaltungstherapie kann Cyclophosphamid gegen Methotrexat, Ciclosporin A oder Azathioprin ausgetauscht werden (Empfehlungsgrad IB). In Einzelfällen wurde auch über eine erfolgreiche Behandlung mit Interferon- α bei Patienten, die nicht auf Steroide oder Cyclophosphamid ansprechen, berichtet.

Wegener-Granulomatose

Definition

Bei der Wegener-Granulomatose handelt es sich um eine Vaskulitis mit ulzerierenden Granulomen, meist im Bereich des Kopfes (z. B. Nasennebenhöhlen), der Lunge und einer begleitenden Glomerulonephritis.

Neben unspezifischen Entzündungszeichen wie Fieber und BSG-Erhöhung ist häufig ein Anstieg des Serumkreatinins zu verzeichnen. Die Krankheitsaktivität beim Morbus Wegener korreliert mit dem cANCA-Spiegel. Eine Beteiligung des Herzens kommt selten vor. In ca. 6% der Fälle entwickelt sich eine Perikarditis; eine Perikardiozentese oder eine Perikardpunktion ist aber nur selten nötig. Es sind aber auch Entzündungsreaktionen in Form einer Koronararteriitis, einer Myokarditis oder einer Valvulitis mit der Folge von Angina pectoris ähnlichen Symptomen, einer Beeinträchtigung der Funktion des linken Ventrikels, Klappenfunktionsstörungen sowie im Gefolge der entzündlichen Zellinfiltrate Rhythmusstörungen denkbar. Die Therapie entspricht weitgehend der des Churg-Strauss-Syndroms.

Morbus Behçet

Bei einer Beteiligung des kardiovaskulären Systems beim Morbus Behçet kommt es klassischerweise zu einem Verschluss der A. subclavia, zu aneurysmatischen Aussackungen der A. carotis communis sowie zum Befall des Aortenbogens und der abdominalen Aorta. Entzündliche Veränderungen, v. a. im Bereich der Aorta ascendens, können hierbei zu einer Dilatation der Aorta, einhergehend mit bedeutsamer Aortenklappeninsuffizienz, füh-

ren. Im Rahmen der Erkrankung kann es aber auch zu Perikarditis, Myokarditis, Beeinträchtigung des Reizleitungssystems, selten zur Ausbildung arterieller Aneurysmata, auch der Koronararterien, kommen. Die Erkrankung kann sich auch durch intraventrikuläre Thromben manifestieren. Wie häufig bei Morbus Behçet auch kardiale Manifestationsformen auftreten, ist derzeit nicht eindeutig geklärt.

14.3 Restriktive und infiltrative Kardiomyopathien

Neben den immunologisch bedingten Herzerkrankungen des rheumatischen Formenkreises sind restriktive und infiltrative Kardiomyopathien zu nennen. Zu ihnen gehört die Amyloidose und die Sarkoidose (► Abschn. 12.3.5) sowie die Speichererkrankungen Morbus Fabry, Glykogenspeichererkrankungen und die Hämochromatose (► Abschn. 12.3.6).

Unter den verschiedenen Formen der Kardiomyopathie (dilative, restriktive, hypertrophe) ist die restriktive am seltensten. Wesentliches Zeichen dieser Kardiomyopathie ist die abnorme, deutlich eingeschränkte diastolische Funktion bei normaler systolischer Funktion. Dies kann z. B. mit der Echokardiographie oder mithilfe der Ventrikulographie nachgewiesen werden.

- Die funktionelle Unterscheidung zwischen restriktiver Kardiomyopathie und konstruktiver Perikarditis ist v. a. deshalb wichtig, weil die konstruktive Perikarditis einer chirurgischen Therapie zugeführt werden kann und damit ein kausaler Therapieansatz besteht.

14.3.1 Löffler-Endokarditis

► Abschn. 12.3.4.

14.3.2 Endomyokardfibrose

Definition

Die Endomyokardfibrose ist eine Erkrankung, die vornehmlich im tropischen Afrika (Uganda, Nigeria) sowie in subtropischen Regionen und selten in Europa auftritt. Sie ist durch eine fibrinöse Umwandlung des Endokards, meist im Bereich der Einflusstärke des rechten, des linken oder beider Ventrikel, gekennzeichnet.

Sind die Klappen beteiligt, kann es zur Klappeninsuffizienz kommen. Meist liegt ein sehr ausgeprägter Perikarderguss vor. Die Erkrankung ist in den oben angegebenen Regionen eine häufige Ursache für das Auftreten von Herzinsuffizienz. Die Genese ist unbekannt; sie ist fraglich genetisch bedingt. Betroffen sind alle Altersgruppen. Die pathologischen Veränderungen führen zu einer Verdickung und zu einer Verkürzung der Chordae im Bereich der Trikuspidal- oder Mitralklappe sowie zu einer Verdickung der Segel; hierbei bleibt meist das vordere Mitralsegel ausgespart. Aufgrund der Lokalisation der Fibrinablagerungen kommt es nicht zu einer deutlichen Vergrößerung des Myokards, allerdings können rechter und auch linker Vorhof extrem vergrößert sein.

14.4 · Reaktive Herzerkrankungen

Das klinische Erscheinungsbild wird durch die rechts-, links- bzw. biventrikuläre Ausprägung bestimmt. Das EKG zeigt meist eine verminderte Amplitude, häufig aufgrund des begleitenden Perikardergusses, der ST-Segmente und der T-Wellen-Veränderungen.

Diagnostisch hinweisend sind die echokardiographische Untersuchung, die Herzkatheteruntersuchung sowie die Zugehörigkeit zu einem der oben angegebenen Lebensräume. Durch eine Myokardbiopsie ist eine Löffler-Endokarditis auszuschließen.

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Die Letalität der Erkrankung innerhalb von 2 Jahren liegt zwischen 35 und 50%. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Entfernung der befallenen Endomyokardteile, allerdings ist die perioperative Letalität mit 15–25% hoch.

14.3.3 Endokardiale Fibroelastose

Definition

Die EFE ist eine in den ersten beiden Lebensjahren auftretende Erkrankung mit fleckförmiger knorpelartiger Endokardverdickung, vornehmlich des linken Ventrikels (■ Abb. 14.4).

Neben der Bezeichnung endokardiale Fibroelastose sind auch die Begriffe Endokardsklerose, fetale Endokarditis, fetale endomyokardiale Fibrose und elastische Gewebshyperplasie verwendet worden.

Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht geklärt. Vermutet wird eine verminderte subendokardiale Blutversorgung oder eine postinfektiöse Reaktion mit einer eigenständigen immunologischen Reaktionsform. Angenommen wird die Auslösung z. B. durch die Mumpsmyokarditis. Diese Annahme wird dadurch gestärkt, dass die Inzidenz in den meisten Ländern durch die vermehrte Impfung gegen Mumps zurückgeht.

Klinisch wird zwischen einer primären und einer sekundären Form unterschieden. Bei der sekundären Form finden sich zusätzlich kongenitale Missbildungen des Herzens. Sie tritt v. a. bei Patienten mit angeborener Aortenstenose oder Ausflusstraktbehinderungen auf. Die EFE führt zu einer ausgeprägten kardialen Hypertrophie mit einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den subendokardialen Schichten. Bei der primären Form imponiert eine ausgeprägte Dilatation vornehmlich des linken Ventrikels. Infolge der Erkrankung entwickelt sich eine diffuse endokardiale Hyperplasie mit einer Verdickung des Endokards bis auf mehrere Millimeter. Die Aorten- und auch die Mitralsegel sind verdickt und befinden sich nicht mehr in symmetrischer Position. Häufig treten Klappeninsuffizienzen auf.

Die Therapie der Erkrankung ist symptomatisch. Der Versuch der Perikardektomie und des chirurgischen Klappenersatzes ist in den meisten Fällen wenig erfolgreich. Häufig ist eine Herztransplantation nötig.

14.3.4 Hypersensitivitätssyndrom

Eine Hypersensitivität mit einer allergischen Reaktion unter Einbeziehung des Myokards kann bei zahlreichen verschiedensten Medikamenten auftreten.

- Die häufigsten Substanzgruppen mit kardialer Manifestation nach allergischer Reaktion sind: Sulfonamide, Penicilline, Methyl-dopa, Dihydrochlorothiazide, Spironolacton und Indometacin.



■ **Abb. 14.4.** Endokardiale Fibroelastose des Herzens. Blick in den eröffneten linken Herzventrikel in Richtung auf das Septum und die aortale Ausflussbahn. Ausgeprägte, weißlich-derbe Verdickung des auskleidenden Endokards. Autopsiebefund bei unklarer Hypertrophie und Kontraktionsstarre des linken Herzens. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. J. W.U. Fries, Institut für Pathologie, Universität Köln)

Klinisch offenbart sich eine allergisch induzierte Myokarditis, die mit einer peripheren Eosinophilie und einer perivaskulären Infiltration des Myokards durch eosinophile Zellen, Lymphozyten und Histiozyten vergesellschaftet ist und manchmal mit auftretenden Nekrosen einhergeht. Die Erkrankung wird oft erst post mortem diagnostiziert. Todesfälle infolge einer allergischen Myokardbeteiligung sind meist durch Rhythmusstörungen verursacht.

Die Therapie besteht aus dem Absetzen der allergieauslösenden Substanz, dem Verabreichen von Kortikosteroiden und ggf. immunsuppressiven Maßnahmen.

14.4 Reaktive Herzerkrankungen

14.4.1 Postmyokardinfarktsyndrom (Dressler-Syndrom)

Definition

Als Dressler-Syndrom wird eine Perikarditis, ggf. Pleuritis, die Wochen bis Monate nach einem akuten Myokardinfarkt auftritt, beschrieben.

Hierbei kann auch eine generelle Entzündungsreaktion des Körpers, einhergehend mit Fieber, bestehen. Risikofaktoren für das Auftreten eines Postmyokardinfarktsyndroms sind ein großer Myokardinfarkt und Therapie mit oralen Antikoagulantien. Meist wird zwischen einer akuten Postinfarktperikarditis unmittelbar während oder im Anschluss an das Infarktgeschehen und dem Dressler-Syndrom, das meist 2–3 Wochen bis Monate nach dem Infarkt auftritt, unterschieden. Das Dressler-Syndrom findet sich bei ca. 4% der Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Es wurde auch über Fälle im Zusammenhang mit einer rechtsventrikulären Belastung im Rahmen einer Lungenembolie berichtet.

- Durch die Einführung einer effektiven Reperfusionstrategie, z. B. durch thrombolytische Therapie oder akute Revaskularisationsmaßnahmen, scheint das Dressler-Syndrom in den letzten Jahren rückläufig zu sein.

Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht gänzlich geklärt. Aufgrund des Nachweises von Antimyokardantikörpern bei Patienten mit Dressler-Syndrom wird eine autoimmuninduzierte Erkrankung möglicherweise auch infolge einer latenten viralen Infektion angenommen. Da auch orale Antikoagulantien bei Infarkten zunehmend weniger eingesetzt werden und dies mit einer verminderten Inzidenz des Dressler-Syndroms einhergeht, könnte dies die Hypothese stützen, die eine Blutung im perikardialen Raum als Ursache annimmt.

Histologisch zeigt die Entzündung im Bereich des Perikards meistens unspezifische Reaktionen mit Fibrinablagerungen. Im Gegensatz zu der akut, unmittelbar im Infarktgeschehen auftretenden Perikarditis ist die Beteiligung im Rahmen des Dressler-Syndroms eher diffus im Myokard verteilt.

Klinisch imponieren die Patienten meist durch eine akute, oft auch fieberhafte Erkrankung; es zeigen sich Abgeschlagenheit, typische Allgemeinsymptomen und eine Perikarditis. Brustschmerz mit bzw. ohne Perikardreiben kann auftreten. Häufig ist die Pleura in Form Pleuritis und Pleuraerguss beteiligt (Differenzialdiagnose: Pleuropneumonie).

Echokardiographisch ist der Perikarderguss zu diagnostizieren. Elektrokardiographisch finden sich die typischen Veränderungen der akuten Perikarditis. Die EKG-Veränderungen sind aufgrund der Repolarisationsstörungen nach Myokardinfarkt oft schwer zu deuten. Laborchemisch stellen sich unspezifische Entzündungszeichen wie eine erhöhte CRP, Leukozytose und ggf. antimyokardiale Antikörper dar.

Zur Unterscheidung zwischen Reinfarkt bei Zustand nach Myokardinfarkt und Dressler-Syndrom können die folgenden Charakteristika dienen:

- Die thorakale Schmerzsymptomatik bessert sich beim Dressler-Syndrom meist nicht nach Nitrogabe.
- Es finden sich keine neu aufgetretenen Q-Wellen im EKG.
- Es fehlt eine CK-MB-Reaktion.

Meist tritt eine Spontanheilung ohne weitere Therapienotwendigkeit ein. Es kann aber auch, v. a. bei größeren Perikardergüssen, zur Perikardtamponade mit notwendig werdender Punktion kommen.

! Cave

Orale Antikoagulantien sollten bei der Therapie des Dressler-Syndroms vermieden werden, um das Risiko einer hämorrhagischen Perikarditis zu vermindern.

Bei der Behandlung der Schmerzen haben sich ASS und NSAID bewährt (Diclofenac 2- bis 4-mal 50 mg/Tag; Magenschutz!). Wenn hierdurch nur unzureichende Besserung eintritt, ist ein Therapievorschlag mit Kortikosteroiden (Prednisolon 1 mg/kgKG/Tag über 2–3 Wochen) angezeigt. Nur selten ist eine Perikardfenestration bei rekurrentem Perikarderguss nötig.

14.4.2 Postperikardiotomiesyndrom

Ähnlich dem Dressler-Syndrom können ca. 1 Woche nach operativer Eröffnung des Perikards allgemeine Krankheitssymptomen, einhergehend mit Fieber, Perikarditis und Pleuritis, in Erscheinung treten. Die Häufigkeit liegt bei ca. 10%. Ähnlich dem Dressler-Syndrom wird eine autoimmune Reaktion gegen das Epikard, möglicherweise auch im Zusammenhang mit einer viralen Infektion, angenommen. Die Perikardflüssigkeit ist dabei mit einem Proteingehalt von meist über 4,5 g/10 ml häufig serös und mit einem Leukozytengehalt von 3000–8000 Zellen/mm³ leicht hämorrhagisch.

Echokardiographisch kann meist ein primärer Perikarderguss nachgewiesen werden; die echokardiographische Untersuchung ist auch zur Verlaufsbeurteilung wesentlich. Nicht jeder Perikarderguss ist einem Postperikardiotomiesyndrom zuzuschreiben, da er auch häufig nach Herzoperationen auftritt (mehr als 50% innerhalb der ersten 10 Tage).

Das Postperikardiotomiesyndrom ist meist eine selbst limitierende Erkrankung. Fieber und unspezifische Thoraxschmerzen können durch Aspirin und NSAID behandelt werden. Selten kommt es zur Perikardtamponade (ca. 1% der Patienten mit Postperikardiotomiesyndrom). Orale Antikoagulantien scheinen dabei nicht das Auftreten einer Perikardtamponade zu begünstigen.

Literatur

- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. (2002) Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 895–900
- Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ et al. (2005) Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52: 402–411
- McGettigan P, Henry D (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 296: 1633–1644
- Manger K, Manger B, Repp R et al. (2002) Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 61: 1065–1070
- Sander GE, Giles TD (2002) Cardiovascular complications of collagen vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 4: 151–159

Erregerbedingte Endokarditiden

M. Flesch

15.1 Diagnostik – 373

- 15.1.1 Anamnese – 373
- 15.1.2 Labordiagnostik – 373
- 15.1.3 Echokardiographie – 373
- 15.1.4 Erregernachweis – 374
- 15.1.5 Duke-Kriterien – 374

15.2 Antimikrobielle Therapie – 374

- 15.2.1 Endokarditis mit Erregernachweis – 375
- 15.2.2 Enterokokken – 375

15.3 Operative Therapie der Endokarditis – 378

15.4 Antikoagulation – 379

15.5 Nachsorge bei ausgeheilter Endokarditis – 379

15.6 Prävention der Endokarditis – 379

Zusammenfassung – 380

Literatur – 380



Mikrobiell verursachte Endokarditiden kommen in den westlichen Industrieländern in einer Inzidenz von 3–5/100.000 Einwohnern vor. Es handelt sich um endovaskuläre, vorzugsweise durch Bakterien verursachte Infektionen kardiovaskulärer Strukturen, insbesondere der Herzklappen, aber auch intrakardial implantierter Fremdmaterialien. Die Letalität der Endokarditis ist unverändert hoch und beträgt bis zu 20%. Eine besonders gefürchtete Komplikation stellen zerebrale Embolien dar. Systemische Embolien werden für 20–50% aller Endokarditiden beschrieben; hierbei betreffen bis zu 65% das ZNS und über 90% das Strömungsgebiet der A. cerebri media. Erschreckend sind auch lange mittlere stationäre Behandlungszeiten, die bei über 40 Tagen liegen.

15.1 Diagnostik

Konditionen, bei denen an das Vorliegen einer Endokarditis zu denken ist, sind in ► Übersicht 15.1 aufgelistet.

15.1.1 Anamnese

Wichtige anamnestische Hinweise für das Vorliegen einer Endokarditis sind Herzklappenfehler, früheres rheumatisches Fieber, Klappenprothesen oder Schrittmacherimplantation, i.v.-Drogenabusus und unlängst zurückliegende diagnostische oder therapeutische Maßnahmen, die mit einer Bakteriämie einhergehen.

15.1.2 Labordiagnostik

Laborchemische Untersuchungen sind unspezifisch. Typisch sind eine Erhöhung von CRP oder BSG, eine Leukozytose mit Linksverschiebung sowie eine Anämie. Auch eine Erhöhung des Prokaltitoninspiegels kann auf eine Endokarditis zurückzuführen sein.

Übersicht 15.1. Hinweise auf eine Endokarditis

Hoher klinischer Verdacht (Notwendigkeit für Echokardiographie und ggf. Hospitalisierung)

- Neuer Herzklappenfehler/neu aufgetretenes (Insuffizienz-)Geräusch
- Embolische Ereignisse unklarer Genese
- Sepsis unklarer Genese
- Hämaturie, Glomerulonephritis und Niereninfarkt
- Fieber plus
 - Prosthetisches Material im Herzen
 - Andere Prädispositionen für eine Endokarditis
 - Neu aufgetretene ventrikuläre Arrhythmien oder Überleitungsstörungen
 - Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz
 - Positive Blutkulturen von für Endokarditis typischen Erregern
 - Osler-Flecken
 - Multifokale, rasch veränderliche Lungeninfiltrate
 - Periphere Abszesse unklarer Genese
 - Prädisposition und zeitlich nahe liegende diagnostische und therapeutische Interventionen mit Bakteriämie

Niedriger klinischer Verdacht

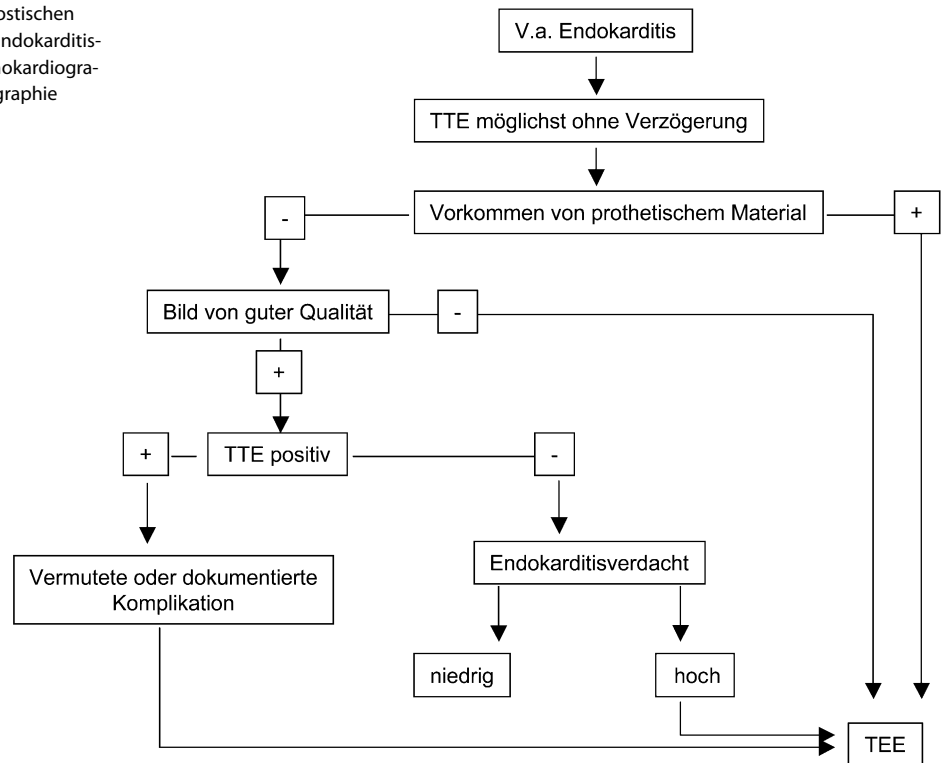
- Fieber ohne eines der oben genannten Begleitkriterien

15.1.3 Echokardiographie

- 🔍 Die Echokardiographie ist die entscheidende bildgebende Untersuchung. Grundsätzlich gilt, dass die Sensitivität der TEE der transthorakalen Echokardiographie deutlich überlegen ist. Deshalb sollten alle Patienten mit einem Endokarditisverdacht einer TEE zugeführt werden.

Nur bei guter Beschallbarkeit der Herzklappen und vagem Endokarditisverdacht ist auch eine transthorakale Echokardiographie ausreichend. Bei fortbestehendem klinischen Verdacht ist nach einer nicht weiterführenden transthorakalen Echokardiographie immer eine TEE durchzuführen. Die TEE ist auch indiziert, wenn

■ **Abb. 15.1.** Rationale zum diagnostischen Einsatz der Echokardiographie bei Endokarditisverdacht. TEE transösophageale Echokardiographie, TTE transthorakale Echokardiographie



nach Nachweis einer endokarditischen Auflagerung von transthorakal der Verdacht auf drohende kardiale Komplikationen wie Embolien oder Abszessbildung besteht (■ Abb. 15.1).

Die TEE erlaubt einen Vegetationsnachweis ab einer Größe von 2–3 mm. Es kann der Schweregrad einer endokarditisbedingten Klappeninsuffizienz beurteilt werden. Komplikationen wie Sehnenfadenabriss, Klappenperforationen und Abszesse können erkannt werden. Für die Verlaufskontrolle mit der Frage nach Regredienz der endokarditischen Auflagerungen ist die Echokardiographie als Verlaufskontrolle genauso wichtig wie auch für die Beurteilung des Thromboembolierisikos. Dieses ist bei mobilen Vegetationen >1 cm 2- bis 3-fach erhöht. Bei initial negativem Ergebnis ist bei fortbestehendem Verdacht eine Kontrolluntersuchung nach 1–10 Tagen sinnvoll. In ähnlichen Abständen sollten Verlaufskontrolluntersuchungen auch nach Nachweis von endokarditischen Auflagerungen erfolgen. Kriterien für die echokardiographische Diagnose einer endokarditischen Auflagerung sind in ► Übersicht 15.2 genannt.

15.1.4 Erregernachweis

- Die Entnahme von Blutkulturen ist für die Diagnosestellung und die Therapie sehr wichtig und sollte nach Möglichkeit vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie oder mehrere Tage nach Pausierung der Therapie erfolgen.

Mehrere Blutkulturen sollten im Abstand von 1 h unabhängig von der Körpertemperatur abgenommen werden. Die Blutkulturen sollten aus einer peripheren Vene, nicht aber aus einem Verweilkatheter gewonnen werden. Die Verdachtsdiagnose einer Endokarditis sollte dem Mikrobiologen durch den Kliniker mitgeteilt werden, damit dieser sich auf eine verlängerte Bebrütungs-

zeit einstellt. Dies gilt insbesondere, wenn die Blutkulturen unter laufender antimikrobieller Therapie abgenommen wurden. Eine kulturelle Untersuchung von exzidiertem Klappenmaterial ist ebenfalls indiziert, auch wenn vorher bereits in der peripheren Blutkultur ein Erregernachweis erfolgte.

15.1.5 Duke-Kriterien

Um die Diagnosestellung bei einer Endokarditis zu erleichtern, entwickelten Wissenschaftler von der Duke University 1994 Kriterien, die seitdem mehrfach modifiziert wurden. Diese Kriterien sind in ► Übersicht 15.2 aufgeführt.

15.2 Antimikrobielle Therapie

- Eine antimikrobielle Therapie sollte möglichst erregerspezifisch nach Antibiogramm erfolgen. Wenn aus klinischen Erwägungen bei kritischem Verlauf ein Abwarten des Blutkulturergebnisses nicht vertretbar ist, kann nach Abnahme mehrerer Blutkulturen auch empirisch eine Therapie ohne Kenntnis des Erregers durchgeführt werden.

Bei vorbestehender Antibiotikatherapie sollte überlegt werden, ob die Antibiotikagabe vor Entnahme der Blutkulturen über mehrere Tage pausiert werden kann. Die Therapie erfolgt nach Möglichkeit stationär mithilfe der parenteralen Verabreichung bakterizider Antibiotika. Nach Möglichkeit sollte die Therapie bei Endokarditis über eine periphere Vene erfolgen. Ein zentraler Venenkatheter ist zu vermeiden. Die Therapiedauer beträgt erregerabhängig 4–6 Wochen, bisweilen auch länger, bis zum Abklingen der Entzündungsparameter (Normalisierung von

Übersicht 15.2. Kriterien für die echokardiographische Diagnose einer endokarditischen Auflagerung

Modifizierte Duke-Kriterien

- Definitive infektiöse Endokarditis
 - Pathologische Kriterien
 - Nachweis von Mikroorganismen durch Kultur oder histologische Untersuchung einer Vegetation, einer embolisierten Vegetation oder eines intrakardialen Abszessabstrichs
 - Klinische Kriterien
 - 2 Hauptkriterien oder
 - 1 Hauptkriterium und 3 Nebenkriterien
 - 5 Nebenkriterien
- Mögliche Endokarditis
 - 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium
 - 3 Nebenkriterien
- Ausschluss einer Endokarditis
 - Alternative Diagnose
 - Komplettheilung unter Antibiose <4 Tage
 - Fehlender pathologischer Nachweis nach bioptischer oder autoptischer Gewebeentnahme bei Antibiose <4 Tage
 - Ausschluss obiger Kriterien

Haupt- und Nebenkriterien in der modifizierten Duke-Klassifikation

- Hauptkriterien
 - Positive Blutkultur
 - 2 separate Blutkulturen positiv für: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, HACEK-Bakterien, *Staphylococcus aureus*, Enterokokken
 - 1 positive Blutkultur für *Coxiella burnetii* oder Anti-Phase-1-IgG-Antikörpertiter >1:800
 - Nachweis einer endokardialen Beteiligung
 - Positives Echokardiogramm (TEE empfohlen für Patienten mit prothetischem Klappenmaterial mit klinisch möglicher Endokarditis, z. B. mit paravalvulärem Abszess) mit folgenden Zeichen: oszillierende intrakardiale Masse vornehmlich an Klappen oder klappenassoziierten Strukturen im Bereich eines Refluxjets oder an implantierten Klappen ohne alternative anatomische Erklärung oder Nachweis eines Abszesses oder neu aufgetretenes Insuffizienzvitiums
- Nebenkriterien
 - Prädisposition
 - Fieber >38°C
 - Vasculäre Phänomene, größere arterielle Thromben, septische pulmonale Infekte, mykotische Aneurysmata, intrakranielle Blutung, konjunktivale Blutung
 - Immunologische Phänomene: Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Rheumafaktor
 - Mikrobiologische Evidenz: positive Blutkultur, soweit sie nicht ein Hauptkriterium darstellt

CRP bzw. BSG). Weitere Kriterien für den Therapieerfolg sind der klinische Verlauf, das Verschwinden nachgewiesener endokarditischer Auflagerungen und der Nachweis negativer Blutkulturen.

Regelmäßig werden die Empfehlungen für die antimikrobielle Behandlung durch die zuständigen Fachgesellschaften, in Deutschland z. B. der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, aktualisiert und können im Internet eingesehen werden (z. B. <http://www.wissenschaftliche-verlags-gesellschaft.de/CTJ/CTJ.HTM>). Eine regelmäßige Anpassung eigener Therapiestandards an die neuen Empfehlungen ist sinnvoll. Im Folgenden wird auf die aktuellen Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Bezug genommen.

15.2.1 Endokarditis mit Erregernachweis

Streptokokken (*Streptococcus viridans*, *S. bovis*, *S. viridans haemolyticus*, *S. pneumoniae*)

Viridans-Streptokokken sind beim nichtdrogenabhängigen Patienten die häufigsten Erreger der bakteriellen Endokarditis an Nativklappen. Regional unterschiedlich besteht bei 15% bis mehr als 50% der Streptokokkenstämme eine relative Penicillinresistenz. β -hämolisierende Streptokokken der Gruppen A, B, C und D sind seltene Endokardiserreger mit meist voller Empfindlichkeit für Penicillin. Bei einer Endokarditis mit *Streptococcus bovis* wurde eine erhöhte Inzidenz von Magen-Darm-Malignomen berichtet, deshalb sind hier eine Gastroduodenoskopie und Koloskopie zur weiteren Abklärung sinnvoll.

Eine Monotherapie mit Penicillin bzw. Ceftriaxon über 4 Wochen geht mit einer Heilungschance bis 98% einher. Meist wird jedoch eine Kombinationstherapie mit Gentamycin durchgeführt, um die Heilungszeit zu verkürzen. Wegen erschwelter Keimeradikation wird bei Prothesenendokarditis zu einer mindestens 6-wöchigen Therapie und hier insbesondere zu einer Kombinationstherapie von β -Laktam-Antibiotikum mit einem Aminoglykosid geraten (■ Tab. 15.1).

15.2.2 Enterokokken

Bei Enterokokken besteht meist eine generelle, meist intrinsische Resistenz gegen β -Laktam-Antibiotika; deshalb ist auch hier eine zusätzliche Therapie mit einem Aminoglykosid indiziert. In einigen Fällen besteht zusätzlich eine Aminoglykosidresistenz. Hier kann bei entsprechender Sensibilität mit Vancomycin oder Teicoplanin behandelt werden.

Für die Therapie ist eine Empfindlichkeitsbestimmung gegen Ampicillin, Gentamicin und ggf. Vancomycin und Teicoplanin erforderlich. Bei β -Laktamase-Resistenz kann eine Therapie mit Ampicillin/Sulbactam sinnvoll sein. Bei Hochresistenz gegen Gentamicin kann eine Langzeitbehandlung mit Ampicillin über minimal 8 Wochen zur Heilung führen. Bei Vancomycinresistenz liegt als Alternative Linezolid aus der Gruppe der Oxazolidinone vor (■ Tab. 15.2)

Staphylococcus aureus

Staphylokokken bedingen 20–30% aller Endokarditiden. Die Bedeutung von Staphylokokken als Endokardiserreger nimmt insbesondere durch den i.v.-Drogenabusus, vermehrte Hämodialyse und Diabeteserkrankte zu. Ein Problem ist die Penicillinasebildung mit entsprechender Resistenz gegenüber Penicillin, zunehmend aber auch eine Methicillinresistenz (10–15% der Fälle) und in Deutschland bislang vereinzelt auch eine Vancomycinresistenz.

■ **Tab. 15.1.** Therapieempfehlung bei Endokarditis durch Viridans-Streptokokken. (Mod. nach Naber 2004)

Konstellation	Antibiotikum/Dosis	Dauer	Empfehlungsgrad
Erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität Vorschädigung des Nervus VIII, I MHK Penicillin $\leq 0,125$ µg/ml	Penicillin G 20 Mio. E/d, i.v. 3–4 ED	4 Wochen	IB
Unkomplizierter Verlauf, niedriges Alter, Krankheitsdauer <3 Monate MHK Penicillin ≤ 125 µg/ml	Penicillin G 20 Mio./ E/d, i.v. 3–4 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	2 Wochen 2 Wochen	IB
Komplizierter Verlauf, große Vegetation, Krankheitsdauer ≥ 3 Monate, Prothese MHK $>0,125 \leq 0,5$ µg/ml	Penicillin G 20 Mio. E/d, i.v. 3–4 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	4–6 Wochen ^a 2 Wochen	IB
Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin ^b 2 g i.v. 2–3 ED o. Teicoplanin ^c 400 mg/d i.v. 1 ED o. Ceftriaxon ^d 2 g/d 1 ED	4 Wochen 4 Wochen 4 Wochen	IB IIa IA

ED = Einzeldosis, MHK = mittlere Hemmkonzentration.

^a Bei Prothesenendokarditis: 6-wöchige Behandlung mit β -Lactam-Antibiotikum, wenigstens 2 Wochen Gentamicin.

^b Cave: Nephrotoxizität

^c Loading dose bei Teicoplanin 800–1200 mg/d über 4–5 Tage

^d Als Substitut für Penicillin in vorgenannten Therapieschemata. Bei Penicillinunverträglichkeit vom Soforttyp ist von der Gabe von Ceftriaxon allerdings abzuraten

Kurzinfusion der β -Lactam-Antibiotica über ca. 60 min, der Aminoglykoside über 30–60 min, Vancomycin über mindestens 60 min.

(**Cave** »red man-syndrom«)

Serumspiegel: Vancomycintalspiegel <10 µg/ml, Spitzenspiegel (1 h nach Infusion) <45 µg/ml bei 1-g-Dosis, <35 µg/ml, bei 0,5-g-Dosis.

Gentamicintalspiegel <2 µg/ml, Spitzenspiegel <10 µg/ml.

Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind die Aminoglykoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen.

■ **Tab. 15.2.** Therapieempfehlung bei Endokarditis durch Enterokokken. (Mod. nach Naber 2004)

Konstellation	Antibiotikum/Dosis ^a	Dauer ^b	Empfehlungsgrad
Penicillinverträglichkeit	Ampicillin 12–24 g/d i.v. 3–4 ED ^c + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	4–6 Wochen 4–6 Wochen	IB
Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin ^d 2 g i.v. 2–3 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	4–6 Wochen 4–6 Wochen	IB

^a Notwendig sind der Nachweis/Ausschluss einer »high level resistance« von Gentamicin sowie einer Vancomycinresistenz (VanA) und ggf. Teicoplaninresistenz.

^b Prothesenendokarditis: wenigstens 6-wöchige Behandlung, zumeist ist eine kombiniert chirurgisch-medikamentöse Behandlung erforderlich.

^c Anstelle von Ampicillin ist auch die Mezlocillingabe (12–20 g/d in 3–4 ED) möglich.

^d Anstelle von Vancomycin ist auch eine Teicoplaningabe möglich, »loading dose« bei Teicoplanin 800–1200 mg/d über 4–5 Tage.

Bei »High-level-resistance«-Stämmen sowie bei Vorliegen einer Infektion durch *Enterococcus faecium* ist die Beratung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen empfohlen.

Viele MRSA-Stämme weisen zudem eine Resistenz gegen Makrolide, Tetracykline, Aminoglykoside und Fluorchinolone auf.

Die antimikrobielle Therapie erfolgt mit Isoxazolylpenicillin, z. B. Flucloxacillin. Alternativ können Cephalosporine der Gruppe 2 eingesetzt werden. Glykopeptide kommen bei Penicillinallergie sowie bei Methicillinresistenz (MRSA) zum Einsatz. Aminoglykoside führen auch hier in Kombination zu einer schnelleren Entfieberung. Eine weitere Alternative ist Daptomycin. Die Effektivität einer zusätzlichen Gabe von Rifampicin ist nur bei Kunstklappenendokarditis gesichert, hier aber indiziert. Hier erfolgt eine Therapie mit Oxacillin oder Vancomycin in Kombination mit Rifampicin und in den ersten 2 Wochen Gentamycin (■ Tab. 15.3).

Koagulase-negative Staphylokokken

Koagulase-negative Staphylokokken sind häufig Erreger von Prothesenendokarditiden. Bei Nativklappen beträgt der Anteil nur 5%.

Wegen erhöhter Raten von Penicillinresistenz erfolgt die Primärtherapie bei Verdacht auf eine Prothesenendokarditis mit einem Glykopeptid in Kombination mit einem Aminoglykosid.

HACEK-Erreger

Zur HACEK-Gruppe gehören *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. influenzae*, *H. paraphrophilus*, *H. actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* und *Kingella kingae*. Es handelt sich um langsam wachsende, gram-negative Bakterien, die für bis zu 3% aller Endokarditiden verantwortlich sind. Die Therapie erfolgt wegen des vermehrten Auftretens von β -Laktamase-produzierenden Stämmen mit Cephalosporinen der dritten Generation oder nach Antibiotogramm (■ Tab. 15.4).

Pseudomonas und *Enterobacteriaceae*

Endokarditiden mit *Pseudomonaden* oder *Enterobacteriaceae* kommen selten, häufiger bei i.v.-Drogenkonsumenten, Klappen-

■ **Tab. 15.3.** Therapieempfehlung bei Endokarditis durch Staphylokokken. (Mod. nach Naber 2004)

Bedingung	Antibiotikum/Dosis	Dauer	Empfehlungsgrad
Methicillinsensibel MHK ≤1 µg/ml	Oxacillin o. Flucloxacillin 8–12 g 3–4 ED + Gentamicin 3 mg/kg/d 3 ED	4–6 Wochen 3–5 Tage	IA
Methicillinresistent MHK ≤1 µg/ml oder Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin 2 g in 2–3 ED + Gentamicin 3 mg/kg 3 ED	4–6 Wochen 3–5 Tage	IB
Prothese, methicillinsensibler Erreger	Oxacillin o. Flucloxacillin 8–12 g/d + Gentamicin 3 mg/kg 3 ED + Rifampicin 900 mg 3 ED	≥ 6 Wochen 2 Wochen ≥ 6 Wochen	IB IIaC
Prothese, methicillinresistenter Erreger MHK ≤1 µg/ml oder Penicillinunverträglichkeit	Vancomycin 2 g 2–3 ED + Gentamicin 3 mg/kg 3 ED Rifampicin 900 µg 3 ED	≥ 6 Wochen 2 Wochen ≥ 6 Wochen	IB

Kurzinfusion der β-Lactam-Antibiotika über ca. 60 min, der Aminoglykoside über 30–60 min, Vancomycin über mindestens 60 min (**Cave** »red man-syndrom«).

Serumspiegel: Vancomycintalspiegel <10 µg/ml, Gentamicintalspiegel <2 µg/ml.

Dosisanpassung der Antibiotika bei Niereninsuffizienz, bei übergewichtigen Patienten sind Aminoglykoside und Vancomycin auf Idealgewicht zu beziehen

Bei Penicillinunverträglichkeit vom verzögerten Typ ist die Gabe von Cefazolin 6 g/d in 3 ED oder analoges Erstgenerationscefalosporin möglich.

MHK = mittlere Hemmkonzentration.

■ **Tab. 15.4.** Therapieempfehlung bei Endokarditis durch gramnegative Erreger. (Mod. nach Naber 2004)

Erreger	Antibiotikum	Dauer	Empfehlungsgrad
HACEK ^a	Ceftriaxon 2 g/d 1 ED	4 Wochen	IC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{b,c}	Piperacillin + BU 20 g in 3–4 ED oder Cef tazidim 6–8 g/d in 3–4 ED + Tobramycin 3–5 mg/kg in 3 ED	Wenigstens 6 Wochen	IC
<i>Enterobacteriaceae</i> ^{b,c}	Ceftriaxon 2 g/d 1 ED oder Cefotaxim 6–8 g/d in 3–4 ED + Gentamicin 3–5 mg/kg in 3 ED	Wenigstens 4 Wochen	IC

^a *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *Haemophilus (Actinobacillus) actinomy cetemcomitans*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*

^b Bei der Behandlung sind die In-vitro-Empfindlichkeiten zu berücksichtigen. Die Gabe von Chinolonen und Imipenem sind im Einzelfall zu erwägen. Häufig ist ein Klappenersatz notwendig

^c Bei *Pseudomonas* und *Enterobacteriaceae* ist Ciprofloxacin als Aminoglycosidalternative möglich [Empfehlungsgrad IIaC]

prothesen und katheterassozierten Infektion vor. Die Therapie erfolgt bei Pseudomonaden mit Piperacillin+Sulbactam und bei *Enterobacteriaceae* mit Ceftriaxon (■ Tab. 15.4).

Pilzinfektionen

Candida und *Aspergillus* stellen 1–10% der Endokardiserreger. Risikokonditionen sind Immunsuppression, protrahierte antimikrobielle Therapie, Drogenkonsum, Präsenz von Fremdkörpern sowie vorausgegangene herzchirurgische Eingriffe. Die Diagnose ist durch häufig negative Kulturen erschwert. Die Bedeutung des Nachweises von *Aspergillus*antigen ist nicht gesichert. Häufig liegen große Klappenvegetationen vor.

Bei einer Pilzendokarditis sollte möglichst früh eine operative Sanierung sowohl bei einer Nativ- als auch bei einer Kunstklappenbesiedlung erfolgen. Danach muss die Antimykotikatherapie über mindestens 6 Wochen fortgesetzt werden. Der Stellenwert vielversprechender moderner Antimykotika wie liposomalem Amphotericin B, Caspofungin oder Variconazol ist für die Endokarditis nicht gesichert (■ Tab. 15.5).

Coxiellen, Brucellen und Bartonellen

Endokarditiden durch diese Erreger sind selten. Meist wird die Diagnose daher erst sehr spät gestellt, zumal sie im Fall von Coxiellen und Bartonellen serologisch erfolgt (■ Tab. 15.6).

Endokarditis ohne Erregernachweis

Bei 4–10% aller Endokarditiden gelingt ein Erregernachweis nicht. Grund ist häufig eine vorausgegangene Antibiotikatherapie, seltener eine Infektion mit atypischen Erregern oder Erregern, bei denen der Nachweis erschwert ist. Die Therapie erfolgt empirisch, begleitet von einer im günstigen Fall von einem mikrobiologischen Labor beratend mitgeplanten intensivierten Keimdiagnostik. Als Therapieempfehlung für eine Nativklappenendokarditis gilt die Gabe von Ampicillin in Kombination mit Gentamicin und Cefotaxim. Bei einer Kunstklappenendokarditis ohne Erregernachweis wird mit Vancomycin, Gentamicin und Rifampicin therapiert (■ Tab. 15.7).

Tab. 15.5. Therapieempfehlung bei Pilzendokarditis. (Mod. nach Naber 2004)

Erreger	Antibiotikum		Dauer	Empfehlungsgrad
<i>Candida</i>	Amphotericin B ^{a-e}	0,8–1,0 mg/kg i.v. i.v., 1 ED	Wenigstens 6 Wochen	IC
	+ 5 Flucytosin	150 mg/kg i.v. 3 ED	Wenigstens 6 Wochen	
<i>Aspergillus</i> ⁵	Amphotericin B ^{a-e}	1–1,2 mg/kg i.v.	Wenigstens 6 Wochen	IC

- ^a Unter hoher Volumen- und Salzzufuhr ist die Nephrotoxizität von Amphotericin B verringert, max.-Dosierung 1,2 mg/kg/d, max. Gesamtdosis 2–5 g.
- ^b Im Einzelfall Entscheidung über Gabe von liposomalem Amphotericin B: 3–7 mg/kg/d.
- ^c Stets Indikation zur Frühoperation, Therapiedauer nach Klappenersatz min. 6 Wochen.
- ^d Bei *Aspergillus* ggf. nach Testung zusätzliche Gabe von 5 Flucytosin und/oder Rifampicin.
- ^e Aufgrund der geringen Fallzahlen in der Literatur können auch neuere Antimykotika mit *Apergillus*aktivität eingesetzt werden.

Tab. 15.6. Therapieempfehlung bei Endokarditis durch *Coxiella burnetii*, *Brucella* und *Bartonella*. (Mod. nach Naber 2004)

Erreger	Antibiotikum	Dauer	Empfehlungsgrad
<i>Coxiella burnetii</i> ^a	Doxycyclin + Cotrimoxazol o. Rifampicin o. Chinolon	≥ 18 Monate	Ila C
<i>Brucella</i> spp. ^a	Doxycyclin+ Aminoglykosid + Rifampicin o. Cotrimoxazol	Min. 8 Wochen–10 Mon. nach Klappenersatz	Ila C
<i>Bartonella</i> spp. ^a	Doxycyclin o. Erythromycin o. Azithromycin + Gentamicin o. Ceftriaxon	4–6 Wochen 8–12 Wochen	Ila C

Bei seltener Erkrankung und schwieriger, langwieriger Therapie empfiehlt sich die Mitbetreuung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen. Ein rascher Klappenersatz bei Herzinsuffizienz, unkontrollierter Infektion oder Protheseninfektion ist anzustreben. Nach Prothesenersatz ist auch eine Langzeitsuppression zu erwägen.

^a Klappenersatz überwiegend erforderlich

15.3 Operative Therapie der Endokarditis

- Bei nativen Herzklappen ist eine operative Therapie indiziert, wenn es zu einer akuten Aorteninsuffizienz oder Mitralsuffizienz mit kardialer Dekompensation kommt, wenn sich Abszesse oder Fisteln bilden, wenn schwer therapierbare Erreger vorliegen, es zum septischen Schock kommt, Fieber trotz antibiotischer Therapie über 10 Tage persistiert oder trotz adäquater Therapie eine persistierende Bakteriämie vorliegt, es zu rezidivierenden Embolien kommt, wenn insbesondere an der Mitralklappe eine frische mobile Vegetation mit >1 cm Durchmesser vorliegt, Vegetationen unter Therapie an Größe zunehmen oder auf andere Klappen übergreifen oder es zu akuten zerebralen Embolien kommt.

Das besondere Augenmerk auf die Mitralklappe beruht dabei auf der Tatsache, dass endokarditische Auflagerungen auf der Mitralklappe häufig zu zerebralen Embolien führen und das Embolierisiko bei Auflagerungen >1 cm Durchmesser und unter Therapie an Größe zunehmenden Auflagerungen deutlich zunimmt. Wichtig ist auch die rasche operative Therapie bei Patienten mit Endokarditis und Herzinsuffizienz. Trotz einer erhöhten perioperativen Letalität bei Patienten mit Endokarditis und Herzinsuffizienz gilt, dass die Prognose mit Operation deutlich besser ist als ohne. Die Reinfektionsrate von neu implantierten Klappenprothesen liegt bei 2–3% und ist demnach wesentlich geringer als die Letalität von bis zu 50% bei Patienten mit Endokarditis und Herzinsuffizienz. Eine Operation senkt das Sterblichkeitsrisiko umso stärker, je früher sie durchgeführt wird.

Wenn eine Prothesenendokarditis vorliegt, ist der Erregernachweis für die Therapiestrategie entscheidend. Bei MRSA, Ko-

Tab. 15.7. Endokarditis durch Viridans-Streptokokken. (Mod. nach Naber 2004)

Bedingung	Antibiotikum/Dosis	Dauer
Nativklappen ^{a,b}	Ampicillin 12–24 g/d/ i.v. (3–6 ED)	4–6 Wochen
	+ Gentamicin ^c 3 mg/kg/d/i.v. (3 ED)	4–6 Wochen
	+ Cefotaxim 6 g/d i.v. (3 ED)	4–6 Wochen
	oder Ceftriaxon 2 g/d i.v. (1 ED)	4–6 Wochen
Klappenprothese	Vancomycin ^d 2 g/d 2–3 ED	≥6 Wochen
	+ Gentamicin 3 mg/kg/d i.v. 3 ED	2 Wochen
	+ Rifampicin 900 mg/d i.v. 3 ED	≥6 Wochen

Es empfiehlt sich die Mitbetreuung durch einen Infektiologen/klinischen Mikrobiologen.

- ^a Bei mangelndem Ansprechen der Nativklappenendokarditis mit unbekanntem Erreger ist eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Carbapenems bzw. einer Kombinationstherapie aus Vancomycin und Gentamicin [3] zu erwägen
- ^b Bei foudroyantem Verlauf und bei i.v.-Drogenabhängigen ist statt Amicillin die gezielte Gabe eines Isoxazolylpenicillins zu erwägen
- ^c Bei gutem klinischen Ansprechen kann die Behandlungsdauer von Gentamicin auf 2 Wochen limitiert werden
- ^d Alternativ zu Vancomycin kann Teicoplanin mit einer Initialdosis von 800–1200 mg/d über 4–5 Tage und einer Erhaltungsdosis von 400 mg/d eingesetzt werden

agulase-negativen Staphylokokken, *Enterococcus faecalis* und *E. faecium* ist eine frühe Operation indiziert. Bei penicillinsensitiven Keimen ist auch bei der Kunstklappenendokarditis eine Antibiotikatherapie möglich.

Eine weitere häufige, eine operative Sanierung erfordernde Komplikation stellt die Ausbildung von perianulären Abszessen

dar. Perianuläre Abszesse bilden sich in 10–40% aller Nativklappenendokarditiden aus; hierbei neigen Patienten mit einer Aortenklappenendokarditis am ehesten zu einer Abszessbildung. Bei Patienten mit Herzklappenersatz führt eine Endokarditis in 56–100% der Fälle zu einer perianulären Abszessbildung. Bedingt durch den intrakardialen Druck können sich die Abszesse zu Fisteln und entsprechenden Shunt-Vitien weiterentwickeln. Klinische Anzeichen für eine Abszessbildung sind anhaltendes Fieber, ein neu auftretender AV-Block, ein neu aufgetretenes Herzgeräusch oder Insuffizienzvitium oder eine zunehmende kardiale Dekompensation. So hat ein neuer AV-Block im EKG einen positiv-prädiktiven Wert von 88% für eine Abszessbildung. Nur wenige Patienten mit einem perianulären Abszess können rein medikamentös ohne operative Therapie behandelt werden. Dies gilt gelegentlich für Patienten mit kleinen Abszessen von <1 cm und ohne weitere oben genannte Abszesskomplikationen. Hier ist allerdings eine engmaschige Kontrolle mithilfe der TEE indiziert.

15.4 Antikoagulation

Eine systemische Antikoagulation bei Endokarditispatienten wird immer wieder kontrovers diskutiert, insbesondere bei Patienten nach mechanischem Klappenersatz. Generell gilt, dass Patienten mit einer Nativklappenendokarditis nicht antikoaguliert werden sollten, da hier ein Nutzen nicht nachgewiesen ist. Im Gegensatz hierzu kann bei Patienten mit Klappenprothesen eine Antikoagulation erwogen werden. Aber auch hier gilt die Empfehlung, dass bei Patienten mit einer *Staphylococcus-aureus*-Endokarditis und erfolgter zerebraler Embolie die Antikoagulation für 2 Wochen pausiert werden sollte. Diese Zeit wird als ausreichend für eine Thrombusorganisation und die Vermeidung akuter hämorrhagischer Komplikationen erachtet. Kritisch ist auch die ASS-Gabe, die ebenfalls zu einem erhöhten Thromboembolierisiko beiträgt.

15.5 Nachsorge bei ausgeheilter Endokarditis

! Cave

Der Patient mit einer ausgeheilten Endokarditis bleibt ein Risikopatient.

Daher muss er unterrichtet werden, bei Fieber oder bei Zeichen einer Herzinsuffizienz schnell einen Arzt aufzusuchen, der rechtzeitig und vor Einleitung einer antibiotischen Therapie Blutkulturen abnimmt und bei Bedarf eine Echokardiographie initiiert. Bei selektionierten Patienten können routinemäßige echokardiographische Verlaufskontrollen erforderlich sein. Bei unklarem primären Endokarditisfokus können auch eine zahnärztliche Abklärung und eine Unterrichtung in Mund- und Zahnhygiene sinnvoll sein.

15.6 Prävention der Endokarditis

Aus prophylaktischen Gründen sollte eine Antibiotikagabe erfolgen, bevor es zu einer Bakteriämie kommt. Konditionen, die verstärkt zu einer Bakteriämie führen, sind in ► Übersicht 15.3 aufgeführt. Anders als in früheren Empfehlungen, auch in der

aktuellsten Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, werden die Indikationen zur Endokarditisprophylaxe mit Antibiotika jedoch sehr viel enger definiert. So schreibt die American Heart Association in ihrer aktuellsten Leitlinie (Kurzfassung: http://www.americanheart.org/downloadable/heart/117865707204850_1605_PDF%20for%20Web%20050807.pdf), dass eine Antibiotikaprophylaxe bei dentalen Eingriffen nur bei Hochrisikopatienten und nur dann durchgeführt werden sollte, wenn mit Gingivaverletzung und Verletzungen der Mundschleimhaut zu rechnen ist. Als Hochrisikopatienten gelten solche mit einer vorangegangenen Endokarditis, mit künstlichen Herzklappen oder anderen intrakardialen Fremdkörpern, nichtoperierten komplexen zyanotischen Vitien und pulmonal-systemischen Shunts (► Übersicht 15.4). Ein durch ein höheres Lebensalter bedingtes gesteigertes Endokarditisrisiko stellt keine Indikation zur Antibiotikaprophylaxe bei Zahnbehandlungen dar. Bei gastrointestinalen und urogenitalen Eingriffen ist keine Antibiotikaprophylaxe der Endokarditis mehr vorgesehen. Die zur Prophylaxe eingesetzten Antibiotikaregime sind in ► Übersicht 15.5 genannt.

Übersicht 15.3. Diagnostische und therapeutische Interventionen mit hohem Bakteriämierisiko

- Bronchoskopie (insbesondere mit rigiden Instrumenten)
- Zystoskopie bei Urogenitaltraktinfekt
- Biopsie im Urogenitaltrakt oder in der Prostata
- Zahnärztliche Eingriffe mit dem Risiko einer Gingiva- oder Schleimhautverletzung
- Tonsillektomie und Polypektomie
- Ösophagusdilatation
- Eingriffe an obstruierten Gallengängen
- Transurethrale Prostataresektion
- Urethrale Instrumentation/Dilatation
- Gynäkologische Prozeduren bei Infektionen

Übersicht 15.4. Herzerkrankungen mit Indikation zur Endokarditisprophylaxe

- Künstliche Herzklappen oder Verwendung künstlichen prothetischen Materials zur Herzklappenrekonstruktion
- Vorangegangene infektiöse Endokarditis
- Kongenitale Herzerkrankungen
 - Unbehandelte zyanotische Vitien einschließlich palliativer Shunts und Conduits
 - Erfolgreich behandelte kongenitale Herzerkrankungen mit prothetischen Materialien oder Implantation unabhängig von der Art der Implantation (operativ, katheterinterventionell) innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention
 - Inkomplett ausgeheilte kongenitale Vitien mit Restdefekten angrenzend oder in der Nähe prothetischen Materials und infolgedessen verzögerter Endothelialisierung
- Herztransplantierte mit neu auftretender Herzklappen-erkrankung

Übersicht 15.5 Prophylaktische Antibiotikaregime bei Zahnbehandlungen

Ohne Penicillinallergie

- Amoxicillin 2,0 g (Kinder 50 mg/kgKG) p.o. 1 h vor Eingriff
- Bei erforderlicher i.v.-Gabe
 - Amoxicillin oder Ampicillin 2,0 g (Kinder 50 mg/kgKG) i.v.
 - Oder
 - Cefazolin oder Ceftriaxon 1,0 g (Kinder 50 mg/kgKG) i.v.
 - 0,5–1 h vor Eingriff

Bei Penicillinallergie

- Cephalexin 2 g (Kinder 50 mg/kgKG) p.o.
- Oder
- Clindamycin 600 mg (Kinder 20 mg/kgKG) p.o.
- Oder
- Azithromycin/Clarithromycin 500 mg (Kinder 15 mg/kgKG) p.o.
- 1 h vor Eingriff
- Bei erforderlicher i.v.-Gabe
 - Cefazolin oder Ceftriaxon 1,0 g (Kinder 50 mg/kgKG) i.v.
 - Oder
 - Clindamycin 600 mg (Kinder 20 mg/kgKG) i.v.
 - 0,5–1 h vor Eingriff

Zusammenfassung

Die infektiöse Endokarditis ist eine komplikationsträchtige und mit hoher Letalität einhergehende Erkrankung. Zu ihrer Vermeidung ist es wichtig, bei Risikopatienten rechtzeitig eine Antibiotikaphylaxe durchzuführen. Beim stabilen Patienten mit gesicherter Diagnose oder hochgradigem Endokarditisverdacht sollte die Therapie nach Blutkulturergebnis und Antibiotogramm durchgeführt werden. Nur beim Patienten mit foudroyantem Verlauf der Endokarditis sollte nach Abnahme von Blutkulturen eine empirische Therapie bereits ohne Kenntnis der Blutkultur-

ergebnisse eingeleitet werden. Bei Patienten mit hohem Risiko, großen endokarditischen Auflagerungen oder Komplikationen ist die operative Therapie der alleinigen konservativen Therapie überlegen. Eine systemische Antikoagulation und auch die ASS-Gabe sollten bei Patienten mit Nativklappenendokarditis vermieden und bei Patienten mit Kunstklappenendokarditis kritisch bezüglich ihres Nutzens überdacht werden.

Literatur

- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. (2005) Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 111: e394–434. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/111/23/e394>
- Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer
- Habib G, Hoen B, Tornos P et al. (2009) ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 30(19): 2369–2413. Epub 2009 Aug 27
- Hoen B (2006) Epidemiology and antibiotic treatment of infective endocarditis: an update. *Heart* 92: 1694–700
- Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M et al. (2007) American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; 116: 1736-1754

Virale Myokarditis

H. Reuter

16.1	Ätiologie	– 381	16.4	Klinische Symptome	– 383
16.2	Pathogenese	– 382	16.5	Diagnostik	– 384
16.3	Pathogenese am Beispiel einzelner viraler Erreger	– 382	16.6	Therapie	– 389
				Literatur	– 390



Infektiöse Erkrankungen des Herzmuskels können in jedem Lebensalter auftreten. Ursächlich als Erreger kommen v. a. verschiedene Virusarten, am häufigsten Coxsackie-Virus, in Betracht. Oftmals führt die systemische Erkrankung mit diesen Infektionserregern auch zu einer Mitbeteiligung des Herzmuskels in Form einer Myokarditis, häufig auch als Perimyokarditis. Der histologische Nachweis der myokardialen Beteiligung hat eine nur geringe Sensitivität und imponiert als entzündliches Infiltrat mit Zelluntergängen in einer von mindestens 3 Biopsien. Der direkte Virusnachweis kann mithilfe der In-situ-Hybridisierung oder der PCR in Zellen aus pathologisch verändertem Gewebe geführt werden. Die viral bedingte Herzerkrankung ist in der Regel eine rein klinische Diagnose, die unter symptomatischer Behandlung meist folgenlos ausheilt. Bei chronischen Verläufen mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und nachweislicher Viruspersistenz zeigten erste kleinere Studien vielversprechende Therapieansätze mit Immunglobulinen oder β -Interferon.

16.1 Ätiologie

Die Myokarditis ist ein Entzündungsprozess im Herzen, der in unterschiedlichem Umfang die Kardiomyozyten, das interstitielle und das perivaskuläre Bindegewebe sowie koronare Arteriolen, Kapillaren und – selten – die großen epikardialen Herzkranzarterien einbezieht. Überwiegend kommen Enteroviren (RNA-Viren, Picornaviren) als Erreger der Virusmyokarditiden in Betracht, die bei einer systemischen Infektion in 0,5–1% der Fälle das Herz betreffen. In den letzten Jahren wurden aber auch vermehrt Adenoviren, Parvoviren und Herpesviren (DNA-Viren; **Tab. 16.1**) nachgewiesen. Je nach Lokalisation unterscheidet man die reine Myokarditis von der Perikarditis oder der Perimyokarditis. Am Myokard sind die Infiltrate dabei bevorzugt im Bereich der Herz hinterwände, der Vorhöfe, im Septum sowie in der Apexregion nachweisbar.

In der überwiegenden Anzahl der Fälle verlaufen diese Infektionen des Myokards als unauffällige, gutartige Myokarditiden, die meist nur zufällig, z. B. im Rahmen einer EKG-Registrierung oder aufgrund von Rhythmusstörungen diagnostiziert werden. Die Symptome klingen meist innerhalb weniger Tage oder Wo-

chen ab. Bei der seltenen fulminanten Verlaufsform kommt es innerhalb von Stunden bis Tagen zum Pumpversagen des linken Ventrikels, zu bedrohlichen AV-Blockierungen oder tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Aber auch asymptomatische Patienten haben ein erhöhtes Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Schätzungen aus Autopsiestudien zufolge ist bei ungeklärter Todesursache in bis zu 1% der Fälle eine asymptomatische Myokarditis nachzuweisen.

Als Folgestadium einer Myokarditis kann auch eine DCM (**► Abschn. 12.1**) entstehen. Diese könnte sowohl Folge einer chronischen Infektion mit Virus-RNA (Viruspersistenz) sein, als auch sekundär durch autoimmunologische Prozesse entstehen. Die zunehmende Zahl immunsuppressiv behandelter Patienten und auch die steigende Anzahl immuninkompetenter Patienten (z. B. HIV-Infektion) haben zu einem vermehrten Auftreten viraler Herzerkrankungen, besonders der CMV-Karditis, geführt.

Tab. 16.1. Virale Myokarditiserreger

Bedeutung	Virus
Erwiesene ätiologische Bedeutung	Coxsackieviren B1–B5 Einige Serotypen der Coxsackie-A-Viren Einige Serotypen der ECHO-Viren
Hinweis auf ätiologische Beteiligung (z. B. gut belegte Einzelfälle mit Virusisolierung aus dem Herzen)	Mumpsvirus Influenza-A-Viren Adenoviren Zytomegalieviren (bei immunsupprimierten Patienten) Varizellen-zoster-Viren Epstein-Barr-Viren Respiratorische Synzytialviren Flaviviren Influenza-A-Viren Influenza-B-Viren Masernviren Polioviren Tollwutviren Togaviren (z. B. Rötelnviren) Vakzinia- und Variolaviren Parvovirus B19

ECHO »enteric cytopathogenic human orphan«

16.2 Pathogenese

Im Wesentlichen kann eine Myokarditis durch die 3 folgenden Pathomechanismen erzeugt werden:

- Invasion der entsprechenden Erreger in das Myokard,
- Produktion von herzmuskelschädigenden Agenzien, wie z. B. bei der Diphtherie, und
- immunologisch vermittelte myokardiale Schädigung.

Dabei kann zum einen die direkte zellzerstörende Wirkung mancher Virusinfektionen zu einer Schädigung des Herzmuskels und damit zur Herzmuskelfehlfunktion führen. Andererseits könnte durch eine vorangegangene Virusinfektion, z. B. durch ein Antigenmimikry, eine Induktion eines Antigenprozesses induziert werden (■ Abb. 16.1). So wiesen das M-Protein in Streptokokken und das Coxsackie-B-Virus strukturell ähnliche Epitope wie das kardiale Myosin auf, und kreuzreagierende Autoantikörper konnten durch dieses Antigenmimikry die Produktion von Autoantikörpern induzieren. Somit ist auch ohne Viruspersistenz eine weitergehende Schädigung des Myokards – zumindest theoretisch – denkbar. In einer Untersuchung an 172 Patienten mit Myokarditis und biotisch gesicherter Virusinfektion war die Prognose dementsprechend von der Persistenz oder der Elimination des Virus abhängig (Kühl et al. 2005). In der initial durchgeführten Myokardbiopsie konnten am häufigsten Parvovirus B19 (36,6%), Enteroviren (32,6%), Adenoviren (8,1%) und humanes Herpesvirus 6 (10,5%) nachgewiesen werden. In der Kontrolluntersuchung nach frühestens 5 Monaten zeigte sich nur bei den Patienten eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion, bei denen das Virus nicht mehr nachzuweisen war; dagegen hatte sich die Pumpfunktion bei den Patienten mit Viruspersistenz weiter verschlechtert. Bei Viren mit hoher Prävalenz gibt jedoch oft erst die quantitative Bestimmung der Viruslast in der Myokardbiopsie den Hinweis auf deren klinische Relevanz, wie eine jüngst veröffentlichte Untersuchung am Beispiel des Parvovirus B19 zeigte (Bock et al. 2010).

Der Triggermechanismus für die Auslösung und die Entstehung einer akuten Myokarditis ist eine kardiotope Virusinfektion mit myokardialer und potenziell vaskulärer Gewebsschädigung. Interstitiell, myozytär und/oder endozytär finden sich Immunglobulinablagerungen, Zytolysen sowie T-Lymphozyten, Makrophagen und eine vermehrte HLA-Klasse-I- und HLA-Klasse-II-Expression. Neben dem direkten Einfluss viraler Prote-

asen und der virusbedingten Zytolyse kommt es im Rahmen der begleitenden Inflammation zur Freisetzung von Zytokinen (z. B. IL-1, TNF), die ebenfalls zu einer Abnahme der kardialen Kontraktionskraft und zu einer Katecholaminrefraktärität führen können. Zytokine beeinflussen wahrscheinlich auch die Expression von matrixdegradierenden Enzymen (MMP) und deren Inhibitoren (TIMP). Eine Imbalance im MMP/TIMP-Profil stellt ebenfalls einen relevanten Faktor für die Entwicklung einer myokardialen Dysfunktion dar.

- In Abhängigkeit von bislang noch unbekanntem genetischen Faktoren kommt es bei über 70% der Betroffenen spontan zu einer effektiven Viruselimination und folgenlosen Abheilung der Erkrankung.

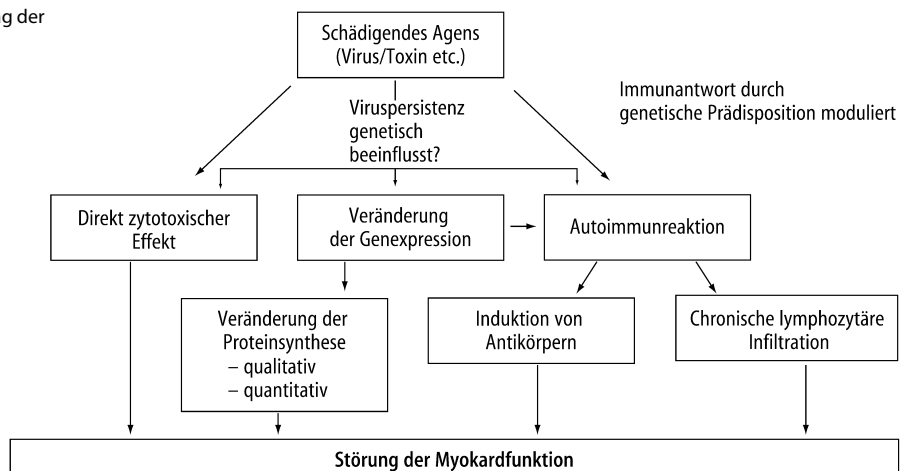
Der Übergang in eine chronische Myokarditis ist durch die Persistenz des Virus, eine virusinduzierte Immunantwort oder beides gekennzeichnet. Patienten mit einer chronischen Myokarditis weisen im histologischen Bild eine fortbestehende Entzündung und progrediente Fibrose auf und entwickeln meist im Verlauf von 2–4 Jahren eine DCM. Neben der direkten virustoxischen Wirkung sind humorale und zelluläre Immunmechanismen im Langzeitverlauf pathogenetisch bedeutsamer für die Entwicklung einer DCM. In 40–50% der Patienten mit DCM konnte mithilfe der PCR enterovirale RNA nachgewiesen werden. Dabei scheint eine genetische Prädisposition diesen chronischen Verlauf der Myokarditis zu begünstigen.

16.3 Pathogenese am Beispiel einzelner viraler Erreger

Coxsackie-B-Virus

Das Coxsackie-B-Virus ist ein humanes Enterovirus aus der Familie der *Picornaviridae* und zählt aus molekularbiologischer Sicht zu den am besten untersuchten Virussystemen. Coxsackie-Viren bilden 28–30 nm große ikosaederförmige Partikel ohne Lipidhülle. Sie bestehen aus einem RNA-Einzelstrang, der nach Infektion dem Wirt als »messenger RNA« direkt zur Translation zur Verfügung steht. Coxsackie-Viren sind zytolytische Viren, die die Wirtszellen zerstören. In der akuten Phase der Infektion kommt es entsprechend zu frischen Zellnekrosen mit begleitender Entzündungsreaktion. Infolge der Coxsackie-B-Virusinfektion wird der toll-like-4-Rezeptor auf Makrophagen hochregu-

■ Abb. 16.1. Mechanismen einer Störung der Myokardfunktion



liert, die Reifung Antigen-präsentierender Zellen stimuliert, es kommt zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Suppression regulatorischer T-Zellen. Bereits 6–12 Stunden nach Beginn der physiologischen Immunantwort führt somit die vermehrte Freisetzung der Zytokine Th1 und Th2 aus CD4⁺-T-Zellen zu einer strukturellen Schädigung des Herzmuskels. Wenn nach ca. 2 Wochen üblicherweise diese akute Entzündung abheilt, kann das Virus mit den herkömmlichen Methoden nicht mehr angezüchtet werden. Der Übergang in eine chronische Myokarditis ist im Verlauf durch die Infiltration mononukleärer Zellen und zunehmende Fibrose mit der Folge einer ventrikulären Dilatation im Endstadium gekennzeichnet.

Eine spezifische Bindung des Virus an ein zelluläres Membranprotein wird angenommen. Ein solcher Rezeptor – auch als Coxsackie- und Adenovirus-Rezeptor (CAR) bezeichnet – wurde im Bereich der Zellkontakte kardialer Myozyten nachgewiesen. Als gemeinsame Bindungsstelle für Coxsackie- und die Adenoviren 2 und 5 könnte dieser Rezeptor eine Erklärung für den häufigen Nachweis dieser beiden ansonsten grundsätzlich verschiedenen Virusarten bei der viralen Myokarditis des Menschen sein. Aktuelle Untersuchungen an Rattenherzen zeigten eine hohe CAR-Expression bei Neugeborenen, die im Verlauf der postnatalen Entwicklung abnimmt. Dies könnte eine Ursache für die erhöhte Inzidenz viraler Myokarditiden im Säuglings- und Kleinkindalter sein. Zumindest einige Serotypen der Coxsackie-Viren (B1, B2, B5 u. a.) benötigen für Infektion und Zytolyse wahrscheinlich auch weitere kardiale Oberflächenmarker als Korezeptoren, wie z. B. DAF, CD55. Die Virulenz des Coxsackie-B-Virus wird neben Variationen im viralen Genom auch durch Wirtsfaktoren, wie einem Selenmangel oder einer Quecksilberexposition begünstigt.

»Human immunodeficiency virus«

Vor Einführung der HAART betrug die Inzidenz kardialer Beteiligungen bei HIV-Infizierten 25–50%. Die HAART hat neben einer Verminderung der opportunistischen Infektionen auch zu einer Reduktion der Anzahl an Myokarditiden um bis zu 30% geführt. Nur ca. 10% der Betroffenen werden dabei auch klinisch auffällig. Das histologische Bild einer Myokarditis bei HIV-Infektion unterscheidet sich nicht wesentlich von dem anderer viraler Myokarditiden. Das entzündliche Infiltrat ist jedoch bei HIV generell geringer ausgeprägt, wahrscheinlich ist dies durch die geschwächte zelluläre Immunität bedingt. Entsprechend besteht das entzündliche Infiltrat im Wesentlichen aus CD8⁺-Lymphozyten. Histologische und immunhistochemische Untersuchungstechniken führen nur selten zum Nachweis des Virus im Myokard. Durch In-situ-Hybridisierung und PCR gelang bei Aidskranken mit lymphozytärer Myokarditis und stark eingeschränkter LV-Funktion der Nachweis von HIV-1 und/oder Zytomegalievirus im Myokard. Hingegen konnte bei HIV-infizierten Kindern post mortem keine provirale DNA des HIV im Myokard nachgewiesen werden, und auch eine Infektion fetaler Kardiomyozyten in vitro mit HIV-1 gelang bisher nicht. Häufig liegt beim Erwachsenen eine Koinfektion mit Coxsackie-B3-, Epstein-Barr- oder Zytomegalievirus vor. Opportunistische Pilzinfektionen sind am Herzen eher selten und treten häufig erst ab einer Dichte CD4-positiver Lymphozyten unter 200/mm³ und im Rahmen systemischer Pilzinfektionen auf. In einer autopsischen Studie konnte bei 12% der HIV-Erkrankten *Toxoplasma gondii* nachgewiesen werden. Es wird somit vermutet, dass sowohl virale (HIV-1, CMV) als auch nichtvirale Ursachen (*Toxoplasma gondii*, *Candida*-Spezies) eine entzündliche Herzmuskelerkrankung bei HIV-Infizierten induzieren können.

Klinisch kommt es zum Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz aufgrund einer progressiven linksventrikulären Vergrößerung und Funktionseinschränkung ähnlich einer DCM.

! Cave

Da bei HIV-Patienten häufig pulmonale Infektionen mit opportunistischen Keimen bestehen, wird das Frühsymptom der Dyspnoe meist nicht primär auf eine Beeinträchtigung der Myokardfunktion zurückgeführt.

Hier kann eine echokardiographische Untersuchung schnell weiterhelfen. Die Therapie der Aids-assoziierten Myokarditis ist eine symptomatische. In der Literatur finden sich Hinweise, dass Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik und Aids aufgrund eines sehr niedrigen peripheren vaskulären Widerstands ACE-Hemmer meist nur ungenügend tolerieren.

16.4 Klinische Symptome

Die Diagnose einer viral bedingten Herzerkrankung (Myokarditis, Perikarditis, Perimyokarditis) beim Menschen wird gewöhnlich anhand des klinischen Bildes gestellt. Die meisten Patienten klagten im Akutstadium über generelle Abgeschlagenheit, eine Pleurodynie, Myalgien, unspezifische Entzündungsreaktionen im oberen Respirationstrakt, Gliederschmerzen und Temperatur. Auch Angina pectoris ähnliche Symptome kommen vor. Von den 3055 Patienten, die mit Verdacht auf akute oder chronische Myokarditis im Rahmen der European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease (ESTECID; Hufnagel et al. 2000) behandelt wurden, klagten 72% über Dyspnoe, 32% über Brustschmerzen und 18% hatten Arrhythmien. Bei der klinischen Untersuchung dominieren die Tachykardie, häufig eine Arrhythmie sowie meist akzidentelle Herzgeräusche. Bei Beteiligung des Perikards kann es zusätzlich zu einem Perikardreiben kommen; bei ausgeprägtem Perikarderguss kann dieses fehlen. Prinzipiell sind alle Rhythmusstörungen denkbar, sowohl tachykarder wie auch bradykarder Natur bis zum Auftreten von Blockbildern (■ Tab. 16.3).

Wesentliche Hinweise zur Diagnosefindung sind die Isolierung von Viren aus Stuhl, Rachenspülwasser sowie anderen Körperflüssigkeiten und eine Änderung von spezifischen Antikörpertitern. Häufig berichten Patienten über vorausgegangene uncharakteristische fieberhafte Erkrankungen mit Beteiligung der oberen Atemwege. Die Mehrzahl der Myokarditisfälle wird entweder zufällig oder gar nicht diagnostiziert, weil sie klinisch inapparent verlaufen. Nur bei einer geringen Zahl von Patienten kommt es zu klinischen Symptomen und bei einem noch geringeren Teil zu einem fulminanten Verlauf mit einem innerhalb von Stunden bis Tagen auftretenden progressiven Pumpversagen. Anamnestisch klagten diese Patienten oft über Fieber seit 1–2 Tagen, oder es besteht klinisch der Verdacht auf einen Virusinfekt seit 1–2 Wochen.

! Cave

Vor allem bei jugendlichen Patienten kann sich die virusbedingte Myokarditis zu einem akuten Krankheitsbild mit rascher Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion, klinisch und röntgendiagnostisch feststellbarer Größenzunahme des Herzens bis hin zum Pumpversagen ausbilden.

Der schwere Verlauf der fulminanten Myokarditis erfordert meist eine intensivmedizinische Betreuung unter hoch dosierter Gabe

von Katecholaminen und ggf. mechanischer Unterstützung der Pumpleistung des Herzens. Trotz des zunächst kritischen Zustands der Patienten mit fulminanter Myokarditis konnte für diese Patientengruppe unter aggressiven kreislaufstabilisierenden Maßnahmen eine exzellente Langzeitprognose mit einer signifikant geringeren Mortalität im Vergleich zur akuten nichtfulminanten Verlaufsform oder der Borderline-Myokarditis nachgewiesen werden.

16.5 Diagnostik

Myokardbiopsie

Bei Patienten mit dem klinischen Verdacht einer akuten Myokarditis besteht zunächst keine Notwendigkeit Myokardbiopsien zu entnehmen, da die Erkrankung eine gute Prognose hat und in ca. 80% der (diagnostizierten) Fälle folgenlos ausheilen. Zudem liegen bislang keine eindeutigen Daten vor, die den Nutzen einer frühzeitigen, spezifischen Therapie auf den Krankheitsverlauf belegen. Bei Patienten, bei denen eine akute Herzinsuffizienz ohne erkennbare Ursache auftritt oder bei denen sich eine DCM unter optimaler medikamentöser Therapie weiter verschlechtert, wird eine Diagnosesicherung anhand einer Myokardbiopsie empfohlen (■ Tab. 16.2). Bei einer fulminant verlaufenden Myokarditis ist dabei u. a. differenzialdiagnostisch der Ausschluss einer akuten Riesenzellmyokarditis oder einer eosinophilen Myokarditis von prognostischer und therapeutischer Relevanz, da diese frühzeitig immunsuppressiv behandelt werden müssen.

➤ Aufgrund der oftmals schwierigen differenzialdiagnostischen Beurteilung und entsprechend hohen Interobservervariabilität ist es zwingend erforderlich, dass die Auswertung der Proben durch einen erfahrenen Untersucher unter Berücksichtigung aktueller histologischer, immunhistochemischer und molekularbiologischer Techniken erfolgt.

Die Beurteilung von Myokardbiopsien bei der chronischen Myokarditis hat zum Ziel, kausale Therapiestrategien (Immunsuppression, Immunadsorption oder eine antivirale Therapie; ■ Abb. 16.2) in Abhängigkeit von Viruspersistenz und Entzündung einzuleiten. Da der Nutzen einer solchen kausalen Therapie bislang noch nicht durch klinische Phase-III-Studien belegt worden ist, kann dieses Vorgehen zurzeit generell nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen werden.

Die Myokardbiopsie ist in den Händen eines erfahrenen Untersuchers eine sichere Methode mit einer Komplikationsrate zwischen 1,0 und 1,7%. Die Komplikationen betreffen in erster Linie die Ventrikelperforation mit und ohne Hämoperikard (0,1–0,4%) sowie in Einzelfällen Hirnembolien, rupturierte Sehnenfäden, Perforation des Koronarsinus und Todesfälle (0,03%). Andere Ursachen, die für eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion verantwortlich sein können, wie eine KHK, höhergradige Herzklappenfehler, arterieller Bluthochdruck, eine diabetische Kardiomyopathie u. a. müssen vor Entnahme von Herzmuskelbiopsien ausgeschlossen werden.

Histologischer Nachweis

➤ In ihrer aktuellen Definition von 1997 fordert die WHF für die Diagnose »Myokarditis« histopathologisch ein Minimum von 14 Leukozyten/mm², bestehend aus T-Lymphozyten (CD3) oder aktivierten T-Lymphozyten (CD45RO u. a.); hierbei dürfen bis zu 4 Makrophagen eingeschlossen werden.

■ **Tab. 16.2.** Indikation zur Myokardbiopsie entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaften American Heart Association, American College of Cardiology und European Society of Cardiology. (Cooper et al. 2007)

Zeitraum	Klinische Befunde	Indikationsklasse	Evidenzgrad
<i>Akute Herzinsuffizienz unklarer Genese</i>			
<2 Wochen	Fulminanter Verlauf	I	B
>2 Wochen	Ventrikeldilatation Keine Rhythmusstörungen Ansprechen auf konservative Therapie	IIb	C
<3 Monate	Ventrikeldilatation Rhythmusstörungen, AV-Block II–III Grades Kein Ansprechen auf Therapie	I	B
<i>Chronische Herzinsuffizienz unklarer Genese</i>			
>3 Monate	Ventrikeldilatation Rhythmusstörungen, AV-Block II–III Grades Kein Ansprechen auf Therapie	IIa	C
Unabhängig von der Manifestationsdauer	Ventrikeldilatation und fragile allergische Ursache, Differenzialdiagnose Eosinophilie	IIa	C
	Verdacht auf antrazyklininduzierte Kardiomyopathie	IIa	C
	Verdacht auf myokardialen Tumor	IIa	C
	Unklare Restriktion	IIa	C
	Unklare Hypertrophie	IIb	C
	Verdacht auf arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie	IIb	C
	Unklare ventrikuläre Arrhythmie	IIb	C

Ein fokaler entzündlicher Prozess wird beschrieben, wenn sich mindestens 3 Lymphozyten in einem Nest außerhalb von Gefäßen befinden. Wenn solche Fokuse vorhanden sind, kann eine Myokarditis diagnostiziert werden, auch wenn die kritische Zahl von 14 Leukozyten/mm² nicht erreicht wird (Maisch et al. 2000). Im gesunden Myokard liegt weniger als 1 T-Lymphozyt/Gesichtsfeld bei einer 400-fachen Vergrößerung vor; hingegen werden bei 42% der Patienten mit Verdacht auf Myokarditis erhöhte Zellzahlen mit über 2 Zellen/Gesichtsfeld gefunden.

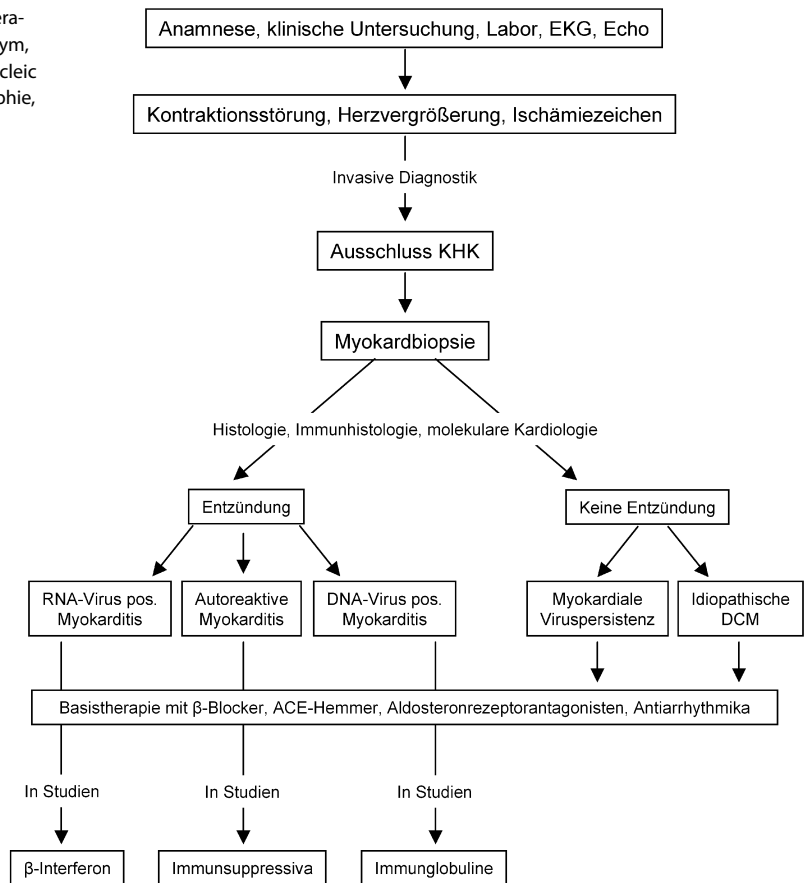
ⓘ Cave

Entgegen der häufigen Verdachtsdiagnose Myokarditis kann in rechtsventrikulären Myokardbiopsien nur selten der Nachweis einer entzündlichen Herzerkrankung erbracht werden.

Dies liegt v. a. daran, dass sich die Entzündung häufig herdförmig ausbreitet und dies zu falsch-negativen Diagnosen aufgrund lokaler Biopsien führen kann (»sampling error«). So kann zwar der Nachweis oder der Beweis einer Myokarditis in Endomyokardbiopsien geführt werden, aber nicht deren Ausschluss.

Im konventionell gefärbten histologischen Präparat finden sich dabei häufig entzündliche Infiltrate und Zelluntergänge, die an eine Myokarditis denken lassen. Zur Klärung der Diagno-

■ **Abb. 16.2.** Flussdiagramm zu Diagnostik und Therapie bei Myokarditis. ACE Angiotensinkonversionsenzym, DCM dilatative Kardiomyopathie, DNA »deoxyribonucleic acid«, Echo Echokardiographie, EKG Elektrokardiographie, KHK koronare Herzkrankheit, RNA »ribonucleic acid«



se Myokarditis sind histologische Kriterien, die sog. Dallas-Kriterien, erarbeitet worden. Danach setzt die histologische Diagnose »Myokarditis« entzündliche Infiltrate und Schädigungen an benachbarten Herzmuskelzellen voraus, die von degenerativen Veränderungen mit einer veränderten Anfärbbarkeit und Vakuolenbildung bis hin zum Zelluntergang (Nekrose) reichen.

In der ersten Biopsie unterscheidet man neben der akuten Myokarditis (mit Myozytolyse) von der »Borderline-Myokarditis«, die ein Infiltrat ohne Myozytolyse beschreibt. Dabei ist nach den neueren Leitlinien der WHF (Maisch et al. 2000) auch für die Diagnose der Borderline-Myokarditis neben einer ausreichend großen Zahl an Biopsien der immunhistologische Nachweis von ≥ 14 Lymphozyten/ mm^2 zu fordern. Die Diagnose entzündlicher Infiltrate ist nicht sicher, wenn nur 1 oder 2 Lymphozyten vorhanden sind. Das Ausmaß der entzündlichen Infiltrate sollte semi-quantitativ abgeschätzt und das Verteilungsmuster entsprechend den Kriterien herdförmig, konfluierend oder diffus angegeben werden. Zur Beurteilung einer persistierenden, abheilenden oder abgeheilten Myokarditis ist eine zweite Biopsie nötig. Voraussetzung für die histologische Sicherung der Myokarditisdiagnose ist eine Biopsie, die eine Auswertung von 3 Partikeln mit einem Maximaldurchmesser von 2–3 mm zulässt. Wünschenswert wäre eine Anzahl von bis zu 6 auswertbaren Biopsien.

Limitationen und ergänzende Untersuchungstechniken

Erfolgt die Diagnosestellung jedoch allein anhand der Dallas-Kriterien, ist insbesondere aufgrund des Sampling error und ei-

ner hohen Interobservervariabilität mit einer relativ geringen Sensitivität zu rechnen. In Autopsiestudien konnte bei Patienten, die an einer Myokarditis verstorben waren, anhand von 4–5 Biopsien nur in 50% der Fälle die Diagnose entsprechend den Dallas-Kriterien gestellt werden (Chow et al. 1989). Und auch nach Beurteilung von 17 Biopsien aus einem Herzen wurde die Myokarditis anhand dieser Kriterien bei jedem fünften Patienten nicht erkannt (Chow et al. 1989). Neben einer größeren Anzahl an Biopsien konnten manche Autoren eine höhere Sensitivität auch durch die Entnahme von Biopsien aus beiden Ventrikeln erzielen. Durch beide Verfahren dürfte jedoch die Komplikationsrate überproportional ansteigen.

Hingegen kann eine bessere Beurteilung der Myokardbiopsie durch ergänzende immunhistochemische Verfahren, In-situ-Hybridisierung und PCR erreicht werden. Diese Techniken ermöglichen zudem Unterscheidungen hinsichtlich der Ätiologie, der Pathogenese und dem Krankheitsstadium der Myokarditis vorzunehmen und können zur Festlegung einer spezifischen Therapie hilfreich sein.

Immunhistochemie

Endotheliale Zelladhäsionsmoleküle (CD54, VCAM-1, ICAM-1, HLA-Klasse-I- und II-Antigene u. a.) ermöglichen eine transendotheliale Migration von Immunzellen und werden unabhängig von der fokalen Verteilung lymphozytärer Infiltrate homogen auf dem Gefäßendothel des entzündeten Myokards verstärkt exprimiert.

- Die immunhistochemische Anfärbung der homogen verteilten Antigene bietet gegenüber konventioneller histologischer Aufarbeitung der Biopsie eine höhere Sensitivität bei lokalen Biopsien (geringerer Sampling error). Auch für den Nachweis einer vermehrten Expression zellspezifischer Oberflächenantigene, wie anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20, anti-CD68 und anti-humanes Leukozytenantigen wurde eine höhere diagnostische Sensitivität mit möglicherweise auch prognostischer Bedeutung beschrieben (Kindermann et al. 2008).

In-situ-Hybridisierung

Wesentliche Voraussetzungen für die Einführung der In-situ-Hybridisierung zum Nachweis enteroviraler Genome waren die molekulare Klonierung und die vollständige Sequenzierung des Coxsackie-Virus B3, einem typischen Vertreter der kardiotropen Enteroviren. Da eine hochgradige genetische Verwandtschaft verschiedener Enterovirusserotypen besteht, kann es unter Verwendung der klonierten viralen cDNA als Gensonde gelingen, wichtige Erreger der viralen Myokarditis, nämlich Coxsackie-Viren und ECHO-Viren, in einem einzigen diagnostischen Ansatz spezifisch nachzuweisen. Die Sensitivität der In-situ-Hybridisierung unter Verwendung radioaktiv markierter Gensonden kann hierbei durchschnittlich bei 10–20 viralen Kopien/Zelle gelingen.

Polymerase-Kettenreaktion

Die PCR ist eine molekularbiologische Technik mit hoher Spezifität und hoher Sensitivität. Dies wird durch enzymatische Amplifikation einer DNA-Sequenz unter Verwendung spezifischer viraler Oligonukleotide und einer hitzestabilen DNA-Polymerase erreicht. Liegt Virus-RNA vor, muss hierzu nach Extraktion der Nukleinsäuren virale cDNA synthetisiert werden, da nur DNA amplifiziert werden kann. Neben dem alleinigen Nachweis von Virusgenom im Myokard war es in einer Studie auch möglich, die Aktivität der enteroviralen Infektion zu charakterisieren. So konnte bei Patienten mit einer enteroviralen Infektion zwischen einer aktiven Virusreplikation und einer latenten Viruspersistenz differenziert werden.

Heutzutage sollten beim Verdacht auf Myokarditis/Kardiomyopathie entnommene Myokardbiopsien nach folgenden Kriterien beurteilt werden.

- histologisch,
- immunhistologisch/immunhistochemisch und
- molekularbiologisch.

Entscheidend für den diagnostischen Wert dieser Verfahren und für die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ist jedoch die Standardisierung sowohl der Methodik als auch der diagnostischen Kriterien durch ein Expertengremium. Dies ist bislang noch nicht erfolgt. Entsprechend ergaben sich in einer kürzlich publizierten Metaanalyse aus 25 Studien mit 5635 Patienten 12 verschiedene diagnostische Kriterien mit diversen Kombinationen und, v. a. bezüglich der Immunhistologie, unterschiedlichen Grenzwerten (Noutsias et al. 2004).

Laborbefunde

Eine typische diagnosesichernde Laborwertekonstellation für die Myokarditis gibt es nicht. Bei allen viralen Infektionen kann eine Leukopenie auftreten. Zudem kommt es zu unspezifischen Entzündungszeichen wie erhöhter BSG und CRP-Anstieg. Anstiege der CK-MB und v. a. des kardialen Troponins deuten auf eine Myozytolyse hin und sind spezifische Zeichen einer Myokardbeteiligung

bei vielleicht generell vorliegender grippaler Infektion. Entsprechend hoch ist die Spezifität (89%) des Troponin-I für die Diagnose Myokarditis bei jedoch geringer Sensitivität (34%). In einer Untersuchung an 22 Patienten mit fulminanter Myokarditis war zudem der Anstieg des Interleukin-10 im Serum ein unabhängiger Vorhersagewert für einen schweren Krankheitsverlauf und eine erhöhte Mortalität (Nishii et al. 2004). Bei Verdacht auf Virusmyokarditis sind virologische Untersuchungen zum Nachweis einer Antikörperbewegung durchzuführen. Die jeweiligen Antikörper haben einen Titeranstieg um den Faktor 2. Diese Antikörperuntersuchungen sind gegen Influenza-, Parainfluenza-, Zytomegalie-, Hepatitis-, Coxsackie-B1- bis Coxsackie-B5-, ECHO-, Rota-, Parvo-, Herpesviren, HIV sowie gegen EBV durchführbar.

- Sind nichtvirale Infektionserreger in Betracht zu ziehen, sollten serologische Untersuchungen auf Chlamydien, Rickettsien, Borrelien, Brucellen, Korynebakterien und Toxoplasmose durchgeführt werden. Ein Sonderfall ist die Diphtherie, da hier das Bakterientoxin das eigentliche schädigende Agens darstellt.

Die serologischen Untersuchungen können nur Verdachtsdiagnosen erhärten, sie können weder den Ausschluss noch den Beweis einer erregerbedingten Myokarditis führen. Dieses kann nur durch den Erregernachweis in Myokardbiopsien geschehen (► Abschn. 16.5 »Myokardbiopsie«). Liegen keine Hinweise auf infektiöse Ursachen vor, sollte die kardiale Symptomatik (Rhythmusstörungen, ggf. Pumpfunktionsstörungen) Anlass geben, auch die Diagnostik einer Kollagenose und einer Sarkoidose zu berücksichtigen.

Apparative Diagnostik

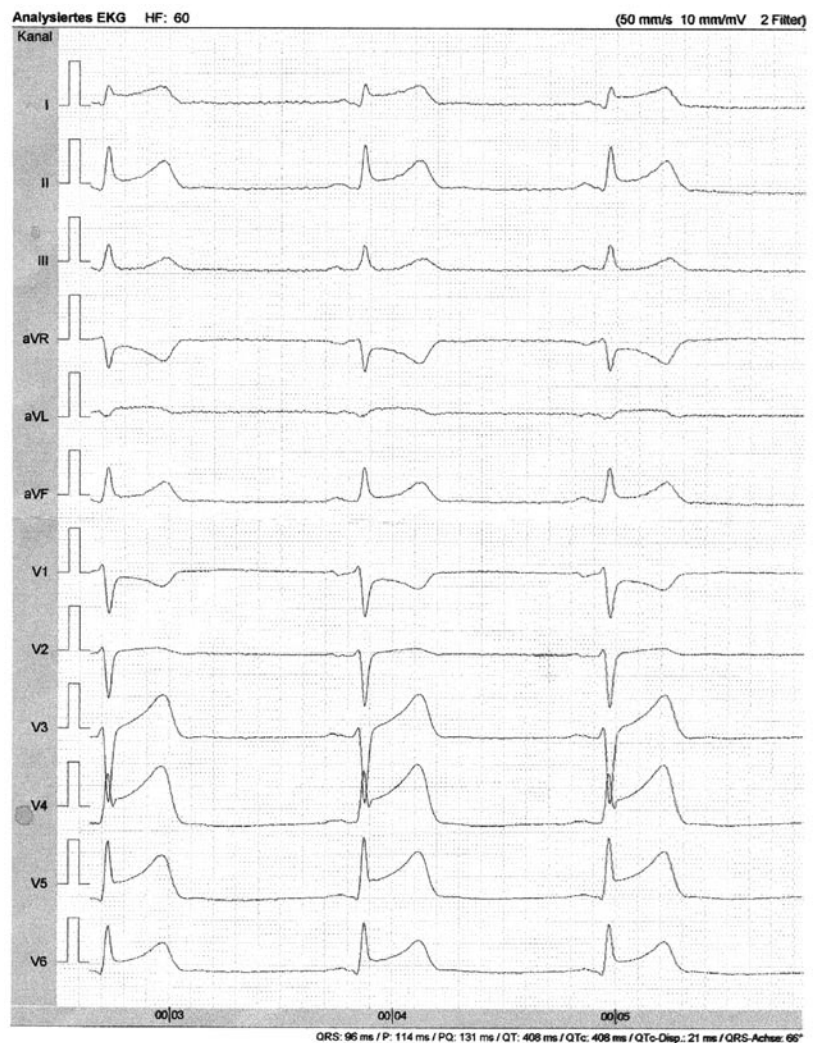
Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in ■ Tab. 16.3.

■ Tab. 16.3. Manifestationsformen der Myokarditis in klinische Symptome und Diagnostik

Symptome	Belastbarkeit ↓, Müdigkeit, Dyspnoe, atypische Angina pectoris, Tachykardie, Bradykardie
Körperliche Untersuchung	Rhythmusstörung, »Perikardreiben«, Herzvergrößerung, akzidentelle Herzgeräusche (Tachykardie), Ödem, Herzinsuffizienzzeichen
Thoraxröntgenaufnahme	Herzgröße meist normal, Lungenstauung und Herzvergrößerung bei fulminantem Verlauf
Elektrokardiographie	ST-T-Alteration, AV-Blockierung (I. und II. Grades), intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen (QRS), gelegentlich AV-Block III Grades, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien (VT), selten Q-Zacken
Echokardiographie	Meist normal, regionale Kontraktions- und Relaxationsstörungen, Zeichen der diastolischen Dysfunktion
Magnetresonanztomographie	Subepikardiale und intramurale Kontrastanreicherungen, Darstellung eines Gewebsödems
Nuklearmedizin	Perfusionsstörungen und Nekrosezeichen (Gallium-67, Indium-111, Antimyosinszintigraphie u. a.)
RV-/LV-Herzkatheter	Meist normal, selten erhöhte links- und rechtskardiale Füllungsdrücke, in schweren Fällen Ventrikelvergrößerung

VT ventrikuläre Tachykardie; RV rechter Ventrikel; LV linker Ventrikel.

Abb. 16.3. Elektrokardiogramm eines 25-jährigen, männlichen Patienten, der wegen akuter retrosternaler Beschwerden durch den Notarzt eingeliefert wurde. Der Patient war eine Woche zuvor wegen eines akuten Infektes der oberen Atemwege antibiotisch behandelt worden. In der EKG-Aufzeichnung zeigt sich eine deutliche Hebung der ST-Strecke sowohl über den anterioren als auch den posterioren Ableitungen. Die Kreatinkinase (CK) war mit 1150 U/l deutlich erhöht (CK-MB: 11%), die Troponine waren ebenfalls positiv. In der Herzkatheteruntersuchung konnte eine koronare Makroangiopathie ausgeschlossen werden. Echokardiographisch zeigte sich eine diastolische Relaxationsstörung bei guter systolischer Kontraktilität



Elektrokardiographie

Die Sensitivität des EKG bei Myokarditis ist mit 47% gering. Eine Sinustachykardie kann ein unspezifischer Hinweis auf das Vorliegen einer myokardialen Beteiligung bei systemischen Entzündungsprozessen sein. Prinzipiell sind bei einer Myokarditis jedoch alle Rhythmusstörungen denkbar, sowohl tachykarder wie auch bradykarder Natur bis zum Auftreten von Blockbildern. Zudem zeigt das EKG häufig klassische Zeichen einer akuten Perikarditis oder unspezifische negative T-Wellen sowie Anomalien der ST-Strecke.

- Charakteristisch sind v. a. die ST-Strecken-Hebungen, die sich ohne regionale Zuordnung im Vorderwand- und Hinterwandbereich finden (Abb. 16.3).

Das Auftreten von Q-Zacken oder eines Linksschenkelblocks ist mit einer höheren Mortalität oder Transplantationsrate verbunden.

Röntgenbefund des Thorax

Bei den meisten Formen der Myokarditis finden sich keine oder nur diskrete Veränderungen der Herzgröße, und eine pulmonale Stauung fehlt meist. Liegt ein Perikarderguss vor, so besteht gelegentlich röntgendiagnostisch eine Abrundung des Herzschattens im Sinne eines Boxbeutels (Perimyocarditis exsudativa). Findet

sich eine chronische Myokarditis mit Übergang zur DCM, sind alle Formen der linksventrikulären Herzvergrößerung zusammen mit pulmonalen Stauungszeichen denkbar.

Echokardiographie

Auch die echokardiographischen Befunde der akuten oder aktiven Myokarditis sind meist unspezifischer Natur. Es findet sich häufig ein normaler echokardiographischer Befund. Vereinzelt können Vergrößerungen oder Wandbewegungsstörungen der Ventrikel nachweisbar sein. Frühzeitig findet sich eine diastolische Dysfunktion mit einem dopplerechokardiographisch nachweisbaren verminderten E/A-Verhältnis. In einzelnen Fallberichten konnte bei Patienten mit bioptisch nachgewiesener Myokarditis trotz unauffälligem Befund in der 2D-Echokardiographie und Farbdoppleruntersuchung eine deutliche Abnahme der regionalen Wandbewegungsgeschwindigkeit im »tissue Doppler« nachgewiesen werden. Ödematöse Veränderungen des Ventrikels bei fulminanter Myokarditis wurden echokardiographisch auch in Form einer Zunahme der Signalintensität und der Wanddickenzunahme des Myokards beschrieben. Oft zeigen sich bei Patienten mit akuter Myokarditis wandadhärente Thromben. Es weisen 20–25% der Patienten einen Perikarderguss auf. Hierbei ist insbesondere ein gekammerter Perikarderguss vor dem rechten Ventrikel gefährlich, da er dort häufig einer

diagnostischen/therapeutischen Punktion nicht zugänglich ist und so rasch zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung führen kann.

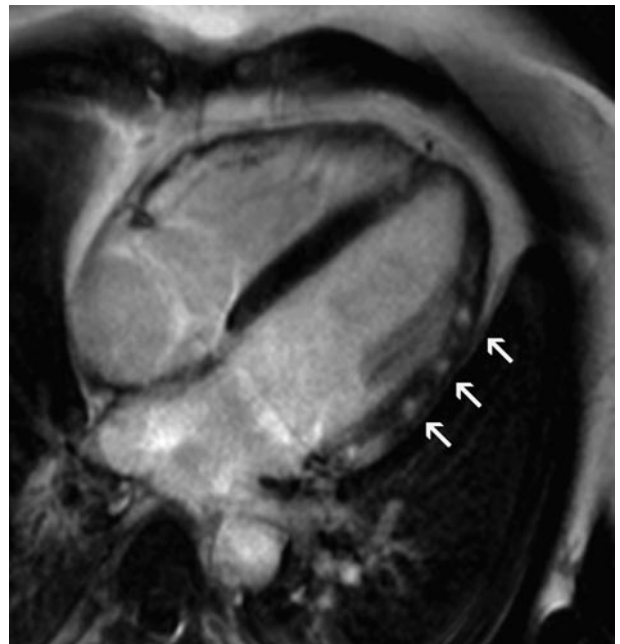
Nuklearmedizinische Verfahren

Bei der nuklearmedizinischen Myokarditisdiagnostik kommt der Galliumsintigraphie und der Indium-111-Antimyosinsintigraphie aufgrund mangelnder Spezifität und der mit ihr verbundenen Strahlenbelastung heutzutage eine eingeschränkte Bedeutung zu. Während sich Gallium-67 in chronisch entzündlichen Geweben anreichert, wurden Indium-111-markierte Antimyosinantikörper zum direkten Nachweis von Myokardnekrosen entwickelt. In einer Arbeit an 82 Patienten mit klinischem Verdacht einer Myokarditis hatte die Indium-111-Antimyosinsintigraphie eine gute Sensitivität von 82% und einen negativen Vorhersagewert von 92% bei einer Spezifität jedoch von lediglich 53% (Dec et al. 1990). Diese Ergebnisse konnten in einer späteren Arbeit aus der gleichen Arbeitsgruppe bestätigt werden. Die geringe Spezifität ist dabei u. a. durch einen hohen Anteil an Patienten mit DCM und positiver Antimyosinsintigraphie bei jedoch fehlendem histologischen Nachweis einer Myokarditis bedingt.

Kardiale Magnetresonanztomographie

Durch die technische Entwicklung der letzten Jahre hat die CMR in der Myokarditisdiagnostik einen hohen Stellenwert erlangt und ermöglicht heutzutage eine Beurteilung von Morphologie und Funktion des Herzens mit hoher räumlicher sowie zeitlicher Auflösung, durch die auch sehr kleine Myokardschäden erkannt werden können. Mit der T₂-gewichteten CMR-Technik, die für die Darstellung von Gewebsödem optimiert ist, konnte für die Diagnose der akuten Myokarditis, die biopsisch verifiziert wurde, eine bis zu 100%ige Sensitivität und 90%ige Spezifität erreicht werden. Im Vergleich zur konventionellen Spin-Echo-CMR-Technik erreichen neue kontrastverstärkte Gradienten-Echo-CMR-Techniken eine noch bessere Abgrenzbarkeit zwischen Kontrastanreicherung und gesundem Myokard. Die mithilfe der Gradienten-Echo-CMR dargestellten Kontrastanreicherungen sind bei Myokarditis im Gegensatz zur Ischämie nicht subendokardial, sondern in den subepikardialen oder intramuralen Abschnitten des Herzmuskels zu finden (■ Abb. 16.4).

Neben der hohen Sensitivität und der hohen Spezifität neuer CMR-Verfahren in der Diagnostik der Myokarditis konnte in einer aktuellen Studie gezeigt werden, dass diese Techniken auch für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs geeignet sind (Mahrholdt et al. 2004). Mithilfe der Gradienten-Echo-CMR ließen sich in dieser Untersuchung an 32 Patienten mit klinischem Verdacht auf akute Myokarditis bei 88% der Patienten epikardiale Kontrastanreicherungen nachweisen. Nach 3 Monaten verringerte sich die Fläche der linksventrikulären Kontrastaufnahme im Mittel von 9% auf 3%; gleichzeitig war eine Erhöhung der Auswurfraction von durchschnittlich 47 auf 60% festzustellen. Myokardbiopsien, die im Bereich der Kontrastanreicherungen entnommen wurden, zeigten bei 19 von 21 Patienten eine aktive Myokarditis; dagegen konnte anhand von Gewebe aus Regionen ohne Kontrastanreicherung nur bei einem von 11 Patienten eine aktive Myokarditis festgestellt werden (Mahrholdt et al. 2004). Dies deutet darauf hin, dass durch CMR-gesteuerte Biopsien auch der bei der Blindbiopsie häufige Sampling error reduziert werden kann.



■ **Abb. 16.4.** Magnetresonanztomographie bei einem Patienten mit viraler Myokarditis und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion. In der Spätphase zeigt sich eine fokale betonte intramurale Anreicherung von Kontrastmittel (Gadolinium) im Bereich der Lateralwand (»late enhancement«, Pfeile) als Hinweis auf das Vorliegen von Myokardnekrosen. (Dr. A. Goßmann, Institut für Radiologische Diagnostik der Universität zu Köln)

Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung

▶ Eine invasive Diagnostik mit Links- bzw. Links- und Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie Koronarangiographie ist immer dann indiziert, wenn es sich um eine neu aufgetretene ungeklärte Herzinsuffizienz oder lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen mit dokumentierten VT, Kammerflimmern oder auch AV-Block höheren Grades handelt, aber auch bei Zustand nach reanimationspflichtigem Herz-Kreislauf-Versagen.

Patienten mit dokumentierten malignen Herzrhythmusstörungen und einer klinischen Symptomatik mit Synkope oder sogar Reanimationssituation sollten einer katheterinterventionell programmierten Vorhof- und Ventrikelstimulation zugeführt werden. In Abhängigkeit von dieser Untersuchung ist eine adäquate antiarrhythmische Therapie bzw. AICD-Implantation vorzunehmen.

Liegt bei Viruspersistenz das Bild einer DCM vor, können auch hier die bekannten rechts- und linksventrikulär zu erhebenden Befunde wie erhöhte Füllungsdrücke, Zunahme der enddiastolischen und endsystolischen Ventrikeldurchmesser, Einschränkung der Ventrikelfunktion, pulmonale Hypertonie, Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. Bei ausgeprägten Akutformen der Myokarditis kann in der Koronarangiographie ein »Slow-flow-Phänomen« – am ehesten durch koronare Vaskulitiden und Störungen der Mikrozirkulation verursacht – beobachtet werden. Bei DCM finden sich häufig gestreckte, epikardiale Koronararterienverläufe. Auch ist der Koronarwiderstand gegenüber der Norm signifikant erhöht. Dies kann mit ein Grund für die gesteigerte Ischämieanfälligkeit des ohnehin strukturell geschädigten Myokards sein.

16.6 Therapie

Wenn immer möglich, ist eine kausale Therapie anzustreben, dies ist aber meist nur dann möglich, wenn die infektiöse, die toxische oder die immunologische Ursache der Myokarditis bekannt ist. Eine gesicherte kausale Therapie mit dem Ziel der Viruselimination gibt es für die »Virusmyokarditis« nicht. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird es sich um eine symptomatische Therapie mit den folgenden Zielen handeln:

- Verbesserung der Herzfunktion (Herzinsuffizienztherapie),
- Einstellung der Arrhythmie sowie möglicherweise
- Überbrückung der Reizleitungsstörungen (antiarrhythmische Therapie, Schrittmachertherapie).

Weitere kardiotoxische Noxen (Nikotin, Alkohol, Medikamente etc.) sollten dabei konsequent vermieden werden. Im Vordergrund steht die körperliche Schonung (■ Tab. 16.4). Da die Myokarditis häufig eine Erkrankung des körperlich aktiven Heranwachsenden/jungen Erwachsenen ist, ist ausdrücklich auf eine körperliche Schonungszeit (»Sportverbot«) von wenigstens 6 Monaten hinzuweisen.

Therapie bei Herzinsuffizienz

Die medikamentöse Therapie einer Pumpfunktionsstörung sollte auch bei Myokarditis unabhängig von den Biopsiefunden den Richtlinien zur Behandlung der Herzinsuffizienz folgen. Besonders bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion konnte für eine Behandlung mit einzelnen Substanzen aus der Klasse der ACE-Hemmer, der AT₁-Antagonisten, der Aldosteronrezeptorantagonisten und der β -Rezeptorenblocker ein günstiger Einfluss auf die Morbidität sowie eine Verlängerung der Lebenserwartung nachgewiesen werden (Hunt et al. 2005). Je nach klinischer Manifestation kann ergänzend eine symptomatische Behandlung mit Nitraten, Digitalisglykosiden und Diuretika sinnvoll sein (■ Tab. 16.4).

Kausale Therapieoptionen

Nichtsteroidale Antiphlogistika. Die Wirkung von NSAID wie Salicylate, Indometacin oder Ibuprofen zur Myokarditistherapie wurde in Tiermodellen untersucht. Es zeigte sich, dass z. B. nach Ibuprofengabe bei Coxsackie-B3-Virus induzierten Myokarditiden sowohl die im Myokard nachgewiesene Entzündungsreaktion wie auch die Nekrosen deutlich stärker ausgeprägt waren. In einer tierexperimentellen Untersuchung an Ratten hatte Aspirin weder günstigen noch ungünstigen Einfluss auf die Symptomatik und die Prognose von Ratten mit autoimmuninduzierter Myokarditis.

! Cave

Nichtsteroidale, antiinflammatorische Substanzen ebenso wie Ciclosporine sind während der Akutphase einer viralen Myokarditis (ca. 2 Wochen) kontraindiziert, da sie die myokardiale Zellschädigung begünstigen können.

Immunglobuline. Die Rationale für die Behandlung der akuten Myokarditis mit Immunglobulinen ergibt sich sowohl aus ihrer antiviralen als auch aus ihrer antiinflammatorischen Wirkung. So könnten in der akut virämischen Phase mit polyklonalem Immunglobulin direkt antivirale Antikörper übertragen werden. Im späteren Stadium der myokardialen Entzündung wiederum hemmen Immunglobuline die Produktion proinflammatorischer Zytokine und reduzieren möglicherweise die Bildung freier Ra-

■ **Tab. 16.4.** Therapieoptionen bei viraler Myokarditis. (Nach Maisch et al. 2006)

Therapie	Indikationsklasse	Evidenzgrad
<i>Konventionelle Therapie bei Herzinsuffizienz</i>		
Körperliche Schonung	IIa	A
β -Rezeptorenblocker	I	A
ACE-Hemmer/AT ₁ -Rezeptorantagonisten	I	A
Aldosteronrezeptorantagonisten	I	A
Diuretika	I	A
Digitalis (Vorhofflimmern)	I	A
<i>Prophylaxe kardialer Komplikationen</i>		
Antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron	IIa	A
ICD (EF<35%)	IIa	A
Linksventrikuläre Unterstützungssysteme	IIa	B
Antikoagulation (Vorhofflimmern, EF<40%)	I	A
<i>Kausale Therapieoptionen</i>		
Immunglobuline	IIb	B
Immunsuppressiva	IIb	C
Antivirale Therapie mit β -Interferon	IIa	B
/ICD implantierbarer Kardioverterdefibrillator, EF Ejektionsfraktion.		

dikale. Im Vergleich zu anderen Immunmodulatoren und Immunsuppressiva ist diese Behandlung erfreulich nebenwirkungsarm, jedoch kostspielig.

Eine Behandlung der akuten Myokarditis mit Immunglobulinen erfolgte in fast allen Studien durch die hoch dosierte parenterale Gabe von 2 g/kgKG über 2–4 Tage. Neben zahlreichen Fallberichten konnten auch zwei nichtkontrollierte Studien den günstigen Einfluss einer i.v.-Gabe von Immunglobulinen auf Krankheitsverlauf und Überleben sowohl bei Kindern (Drucker et al. 1994) als auch bei Erwachsenen (McNamara et al. 1997) belegen. Im Gegensatz hierzu konnte die einzige publizierte Studie, die randomisiert und placebokontrolliert den Einfluss von i.v.- γ -Globulin-Gaben bei neu aufgetretener DCM untersucht hat, keinen Vorteil einer Behandlung mit Immunglobulinen hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens oder einer Verbesserung der Auswurfraction nachweisen (McNamara et al. 2001). Einschränkung muss zu dieser Studie jedoch festgestellt werden, dass, im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen, Immunglobuline nur einmalig verabreicht wurden und histologisch nur bei 10 von insgesamt 62 Patienten (16%) entzündliche zelluläre Infiltrate nachgewiesen werden konnten. Zur abschließenden Beurteilung des Nutzens von Immunglobulinen in der Myokarditistherapie sind daher weitere Studien zu fordern, die diesen therapeutischen Ansatz doppelblind und randomisiert sowie möglichst unter Berücksichtigung unterschiedlicher Ätiologien untersuchen.

Immunsuppressiva. Ein Triggermechanismus für den chronischen Verlauf einer viralen Myokarditis könnte eine zelluläre und humorale Immunantwort sein, aufgrund deren Inflammation und myokardiale Schädigung perpetuieren. Vor diesem Hin-

tergrund stellt die immunsuppressive Behandlung einer histologisch validierten autoreaktiven (virusnegativen) Myokarditis ein pathophysiologisch gut begründbares Therapiekonzept dar (■ Abb. 16.2).

Ähnliches wurde auch für die DCM postuliert, bei der Entzündungsmechanismen für die Entstehung struktureller myokardialer Veränderungen wahrscheinlich ebenfalls eine große Rolle spielen und für den Progress der Erkrankung verantwortlich sein könnten. Allerdings zeigte die ATTACH-Studie (Chung et al. 2003), dass eine Hemmung dieser Entzündungsreaktion nicht generell von Vorteil sein muss. Diese kontrollierte Studie, in der herzinsuffiziente Patienten mit einem chimären (Maus/human) monoklonalen IgG-Antikörper gegen TNF- α behandelt wurden, musste aufgrund einer erhöhten Sterblichkeit unter dieser Therapie sogar vorzeitig abgebrochen werden. Die einzige bislang veröffentlichte randomisierte Doppelblindstudie an Patienten mit histologisch nachgewiesener Myokarditis und eingeschränkter Pumpfunktion (MTT; Mason et al. 1995) zeigte ebenfalls keinen Nutzen einer Behandlung mit Ciclosporin/Azathioprin und Kortikosteroiden. Einschränkend muss zu dieser Studie jedoch angemerkt werden, dass Patienten mit viraler Ätiologie der Myokarditis, bei denen nach heute herrschender Meinung eine immunsuppressive Therapie kontraindiziert ist, nicht ausgeschlossen wurden.

In der europäischen Studie über Epidemiologie und Therapie von entzündlichen Herzmuskelerkrankungen (ESETCID; Hufnagel et al. 2000) werden Patienten mit akuter oder chronischer Myokarditis nach der Ätiologie der Erkrankung behandelt. Die Endomyokardbiopsien der Patienten werden nach den Kriterien der WHF Task Force (Maisch et al. 2000) nach Entzündungszellen, aber auch auf persistierendes Virusgenom untersucht. Erste Zwischenergebnisse dieser Studie, die bislang nur in Form eines Abstracts vorliegen, zeigen an Patienten mit autoreaktiver (virusnegativer) Myokarditis und eingeschränkter Pumpfunktion (EF<45%), dass unter einer Kombinationsbehandlung mit Azathioprin und Prednisolon bei einem signifikant höheren Anteil der Patienten (59% von insgesamt 51 Patienten) die Entzündung im Vergleich zur Placebogruppe (40% von insgesamt 37 Patienten; $p<0,05$) abheilte.

! Cave

Zum jetzigen Zeitpunkt, bei bislang nicht eindeutigen Nachweis einer vorteilhaften Wirkung der immunsuppressiven Therapie bei chronischer Myokarditis, muss von einer allgemeinen Anwendung abgeraten werden. Sie ist derzeit nur bei selektierten Patienten im Rahmen kontrollierter Studien in speziellen Zentren sinnvoll (■ Tab. 16.4).

Antivirale Therapie mit Ribavirin. Zum Einsatz antiviraler Substanzen für die Behandlung der akuten Myokarditis liegen nur wenige Daten vor. In einem Mausmodell der viralen Myokarditis konnte Ribavirin das Ausmaß der Myokardnekrosen und die Mortalität reduzieren (Matsumori et al. 1985). Bei drei Patienten mit Influenza-assoziiertes fulminanter Myokarditis hingegen hatte Ribavirin keinen günstigen Einfluss auf den tödlichen klinischen Verlauf (Ray et al. 1989).

Antivirale Therapie mit β -Interferon. In einer Phase-II-Studie an 22 Patienten mit langjähriger DCM und positivem Nachweis enteroviralen ($n=14$) und adenoviralen ($n=8$) Genoms in der Myokardbiopsie zeigte sich ein gutes Ansprechen auf eine The-

rapie mit β -Interferon (Kühl et al. 2003). Das Regime bestand aus der s.c.-Gabe von 18 Mio. IE/Woche β -Interferon über 6 Monate. Darunter konnte eine vollständige Viruselimination mit gleichzeitiger Abnahme der Ventrikeldimensionen und signifikanter Verbesserung der kardialen Pumpfunktion erzielt werden. Darüber hinaus wurde nach Elimination des viralen Genoms auch eine signifikante Abnahme der Lymphozyteninfiltration festgestellt.

Basierend auf diesen vielversprechenden Ergebnissen wurde im Herbst 2002 die prospektive multizentrische placebokontrollierte BICC-Studie initiiert. Im direkten Anschluss an diese Phase-II-Studie ist eine Phase-III-Studie sowohl in Europa als auch in den USA in Vorbereitung. Das Outcome dieser Studien muss abgewartet werden, bevor eine generelle Therapieempfehlung für β -Interferon zur Behandlung der chronischen Myokarditis ausgesprochen werden kann.

Literatur

- Bock CT, Klingel K, Kandolf R (2010) Human parvovirus B19-associated myocarditis. *NEJM* 362: 1248–1249
- Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM (1989) Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 14: 915–920
- Chung ES, Packer M, Lo KH et al. (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor-necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) Trial. *Circulation* 107: 3133–3140
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al. (2007) The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology. *Circulation* 116: 2216–2233
- Dec GW, Palacios I, Yasuda T et al. (1990) Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 16: 97–104
- Drucker NA, Colan SD, Lewis AB et al. (1994) Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation* 89: 252 ff.
- Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A. et al. (2000) The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 25: 279–285
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al. (2005) ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 112: e154–235
- Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R et al. (2008) Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 118: 639–648
- Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL et al. (2003) Interferon β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genome and left ventricular dysfunction. *Circulation* 107: 2793–2798
- Kühl U, Pauschinger M, Seeberg D et al. (2005) Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 112: 1965–1970
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A et al. (2004) Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. A comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 109: 1250–1258
- Maisch B, Portig I, Ristic A et al. (2000) Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. *Herz* 25: 200–209
- Maisch B, Richter A, Kölsch S et al. (2006) Management von Myokarditis und inflammatorischer dilatativer Kardiomyopathie. *Herz* 31: 881–890

- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A (1995) A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis: the Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med* 333: 269–275
- Matsumori A, Wang H, Abelmann WH et al. (1985) Treatment of viral myocarditis with ribavirin in an animal preparation. *Circulation* 71: 834–839
- McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM et al. (1997) Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy. *Circulation* 95: 2476–2478
- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC et al. for the Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC) Investigators (2001) Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 103: 690–695
- Nishii M, Inomata T, Takehana H et al. (2004) Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 44: 1292–1297
- Noutsias M, Noutsias E, Kühl U et al. (2004) Meta-Analyse über den immunhistologischen und histologischen Nachweis einer intramyokardialen Entzündung bei Myokarditis und dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiol* 93: 377
- Ray CG, Icenogle TB, Minnich LL et al. (1989) The use of intravenous ribavirin to treat influenza virus-associated acute myocarditis. *J Infect Dis* 159: 829–836

Erkrankungen des Perikards

K. La Rosée, F. M. Baer

17.1 Akute Perikarditis – 393

- 17.1.1 Ätiologie und Pathogenese – 393
- 17.1.2 Klinische Symptome – 393
- 17.1.3 Diagnostik – 394
- 17.1.4 Therapie – 395
- 17.1.5 Verlauf und Prognose – 395

17.2 Perikarderguss und Perikardtamponade – 395

- 17.2.1 Ätiologie und Pathogenese – 395
- 17.2.2 Klinische Symptome – 396
- 17.2.3 Differenzialdiagnosen – 396

17.2.4 Diagnostik – 396

17.2.5 Therapie – 399

17.3 Pericarditis constrictiva – 399

- 17.3.1 Ätiologie und Pathogenese – 399
- 17.3.2 Klinische Symptome – 400
- 17.3.3 Differenzialdiagnosen – 400
- 17.3.4 Diagnostik – 400
- 17.3.5 Therapie – 402

Literatur – 403



Das Perikard umschließt das Herz und die Ursprünge der großen Gefäße und ist mit straffen Ligamenten an Zwerchfell, Wirbelsäule und Sternum fixiert. Die nervöse Versorgung erfolgt durch den N. vagus, den Plexus oesophageus, kardiale, diaphragmale und aortale Nervengeflechte sowie über Fasern aus dem Ganglion stellatum. Die Blutversorgung wird durch Äste der A. mammaria interna, der Aorta und der das Zwerchfell versorgenden Arterien übernommen.

Das Perikard besteht aus 2 Schichten: dem serösen viszeralen und dem fibrösen parietalen Anteil. Die viszerale Schicht liegt dem Herzen sowie dem epikardialen Fett direkt auf und besteht aus einer einzelnen Schicht mesothelialer Zellen. Diese sorgen für die Produktion perikardialer Flüssigkeit, die beim Gesunden bis zu 50 ml betragen kann. Die darin vorhandenen Phospholipide führen zu einer Reibungsminderung beider Schichten.

Das Perikard hält das Herz in einer konstanten Position und verhindert dadurch Funktionseinschränkungen, z. B. bei plötzlichen Lageänderungen des Körpers. Auch wird ein direkter Kontakt des sich kontinuierlich bewegenden Herzens mit benachbarten Organen verhindert. Der vorhandene Flüssigkeitsfilm minimiert Reibungsverluste. Weiterhin dient das Perikard als eine immunologische Barriere, denn es erschwert ein direktes Übergreifen von Infektionen oder Tumoren auf das Myokard.

Der normale intraperikardiale Druck beträgt 0 mmHg bis hin zu leicht negativen Werten. Dieser Druck bleibt konstant, solange die intraperikardiale Flüssigkeitsmenge nicht den gesamten intraperikardialen Raum ausfüllt. Steigt die Flüssigkeitsmenge über das normale Maß hinaus an, so steigt der intraperikardiale Druck steil an. Im Extremfall der kardialen Tamponade kommt es zu einem Verlust des transmuralen Druckgradienten. Dieser führt zu einer Verminderung der Vorlast und der diastolischen Ventrikelvolumina. Gründe hierfür sind ausgeprägte Steifheit und fehlende Elastizität des parietalen Perikards.

17.1 Akute Perikarditis

Definition

Die akute Perikarditis ist durch thorakale Schmerzen, elektrokardiographische Veränderungen und einen typischen Auskultationsbefund charakterisiert.

Die tatsächliche Inzidenz dieser Erkrankung liegt weitaus höher als die klinisch erfasste von ca. 1:1000 Patienten aufgrund von inapparent verlaufenden Fällen.

17.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die häufigsten bekannten Ursachen einer Entzündung des Perikards sind der akute Myokardinfarkt, die Urämie, eine infektiöse Genese (viral, bakteriell, tuberkulös) oder Traumata (u. a. chirurgische Eingriffe am Perikard; ► Übersicht 17.1).

Meist (85–90%; Zayas et al. 1995; Imazio et al. 2007b) wird keine auslösende Ursache gefunden, sodass von einer idiopathischen Perikarditis gesprochen wird. Die Entzündungsreaktion kann zu einer vermehrten Exsudation von Perikardflüssigkeit und somit zu einer Perikardtamponade führen.

17.1.2 Klinische Symptome

Das klinische Bild ist durch retrosternal oder linksthorakal lokalisierte, manchmal inspiratorisch verstärkt wahrnehmbare Schmerzen charakterisiert. Diese sind häufig in liegender Stellung ausgeprägter als in der sitzenden oder vornüber gebeugten Position. Die Schmerzsymptomatik kann leicht die klinischen Symptome einer Angina pectoris, einer Lungenembolie oder von Oberbauchbeschwerden vortäuschen. Häufig tritt Fieber auf. Fieber über 38°C ist eher selten und kann ein Hinweis auf eine purulente Perikarditis sein.

► »Perikardreiben« ist für die akute Perikarditis pathognomonisch.

Dies ist ein lederartiges herzschragsynchrones Geräusch, das häufig mit dem Geräusch des Auftretens auf frisch gefallenem Schnee verglichen wird.

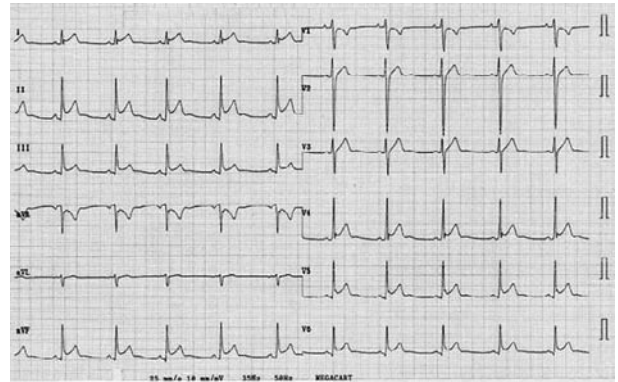
Übersicht 17.1. Einteilung der entzündlichen Perikard-erkrankungen

Ätiologie

- Infektiöse Perikarditis
 - Bakteriell
 - Viral
 - Tuberkulös
 - Andere Erreger (Pilze, Parasiten usw.)
- Nichtinfektiöse Perikarditis
 - Idiopathisch
 - Akuter Myokardinfarkt
 - Neoplasie (Primärtumor oder Metastasen)
 - Trauma (Penetration, Perforation, stumpfe Traumen, ionisierende Strahlung)
 - Aortenaneurysma (mit Herzbeutelbeteiligung)
- Perikarditis bei Stoffwechselerkrankungen
 - Urämie
 - Myxödem
 - Addison-Krise
 - Diabetische Ketoacidose
- Perikarditis mit einer Autoimmunkomponente oder aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion
 - Rheumatisches Fieber
 - Medikamente
 - Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Sklerodermie, Spondylarthritis ankylopoetica, Panarteriitis)
 - Dressler-Syndrom
 - Serumkrankheit
 - Postoperativ

Klinische Symptome

- Akute Perikarditis (bis 6 Wochen)
 - Fibrinöser Erguss
 - Hämorrhagischer oder exsudativer Erguss
- Subakute Perikarditis (6 Wochen bis 6 Monate)
 - Konstriktiv
 - Exsudativ-konstriktiv
- Chronische Perikarditis
 - Konstriktiv
 - Exsudativ
 - Adhäsiv



■ **Abb. 17.1.** 12-Kanal-EKG eines Patienten mit akuter Perikarditis. Beachte den angehobenen ST-Streckenabgang in den Ableitungen I, II, III, aVF, V₄–V₆ und die zumindest angedeutete Absenkung des PR-Segments in einigen Ableitungen

Im Gegensatz dazu sieht man beim akuten Myokardinfarkt meist eine auf wenige Ableitungen beschränkte konvexe ST-Streckenhebung ohne wesentliche Beeinflussung des PR-Segments.

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist diagnostisch wegweisend bei Vorliegen eines begleitenden Perikardergusses. Bei trockener, unkomplizierter Perikarditis ist sie jedoch unspezifisch.

Thoraxröntgenaufnahme

Eine Thoraxröntgenaufnahme erfolgt in erster Linie zum Ausschluss mediastinaler oder pulmonaler Ursachen einer Perikarditis. Gelegentlich lässt sich ein linksseitiger Pleuraerguss darstellen (Polyserositis). Eine Vergrößerung des Herzschattens weist auf einen bedeutsamen Perikarderguss (>250 ml) hin.

Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Diese beiden bildgebenden Verfahren können ein verdicktes Perikard (>4 mm) als morphologisches Korrelat einer Perikarditis zeigen. Bei einer unkomplizierten Perikarditis sind jedoch beide Verfahren für eine Diagnosestellung nicht notwendig.

Laborparameter

Unspezifische Entzündungsparameter wie CRP, BSG, Fibrinogen und Leukozytenzahl können erhöht sein. Kreatinkinase/CK-MB und TnI/TnT sind bei 35–50% der Patienten mit Perikarditis erhöht (»Perimyokarditis«). Ursache hierfür ist eher eine epikardiale Entzündung als eine Nekrose von Myozyten (Newby u. Ohman 2000). Andere laborchemische Untersuchungen können abhängig von dem klinischen Gesamtbild des Patienten notwendig werden (Sepsis-, Tuberkulose-, Tumordiagnostik und Suche nach einer Autoimmunerkrankung). Eine virologische Diagnostik (Kulturen, Antikörper) wird wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen nicht empfohlen.

Perikardpunktion und Perikardbiopsie

Die diagnostische Perikardpunktion und -biopsie ergibt nur selten Hinweise zur Ätiologie und ist daher meist nicht indiziert. Die diagnostische Ausbeute bei akuter Perikarditis liegt bei nur 14–22%. Im Falle einer Perikardtamponade liegt sie allerdings bei immerhin 55%. Grundsätzlich sollte daher die Perikardiozentese nur

17.1.3 Diagnostik

Elektrokardiographie

Das 12-Kanal-EKG zeigt bei Patienten mit akuter Perikarditis typischerweise (> 80%) eine konkave ST-Streckenhebung in den meisten Ableitungen und manchmal eine Senkung des PR-Segments (■ Abb. 17.1). Unterschieden werden 4 Phasen im zeitlichen Verlauf:

Stadium I: anteriore und inferiore konkave ST-Streckensenkungen. PR-Segment-Abweichung gegensinnig zu P-Polarität,

Stadium II: ST-Streckennormalisierung, PR-Veränderungen persistieren,

Stadium III: generalisierte T-Negativierungen und

Stadium IV: EKG-Normalisierung.

bei Perikardtampnade, Verdacht auf purulente bakterielle Infektion, Verdacht auf neoplastische Perikarditis oder bei Therapieversagen einer antiinflammatorischen Therapie angewandt werden (Permanyer-Miralda et al. 1985; Zayas et al. 1995).

17.1.4 Therapie

Die Therapie der akuten Perikarditis besteht aus unspezifischen und spezifischen Maßnahmen. Bettruhe und Meiden von körperlicher Anstrengung sind selbstverständlich. Ziele der medikamentösen Therapie sind Schmerzlinderung und Entzündungshemmung. Allerdings verhindert eine derartige Therapie nicht eine Perikardtampnade, eine Konstriktion oder eine rezurrente Perikarditis. Empfohlen wird in Abhängigkeit von Schwere und Ansprechen der Symptome Ibuprofen 300–800 mg alle 6–8 h. Alternativ kommt Acetylsalicylsäure (800 mg alle 6–8 h über 7–10 Tage) bei Myokardinfarkt-assoziiierter Perikarditis in Betracht. Ein Magenschutz darf nicht vergessen werden. Indomethacin, früher oft empfohlen, sollte wegen seiner koronarflussmindernden Wirkung zumindest bei älteren Patienten nicht gegeben werden. Die Ergebnisse der »Colchicine for Acute Pericarditis« (COPE) Studie (Imazio et al 2005) konnten die Wirksamkeit von Colchizin zeigen. Colchizin plus konventionelle Therapie (NSAR) war der konventionellen Therapie allein signifikant überlegen hinsichtlich der Rate des Wiederauftretens nach 18 Monaten (10,7% vs. 32,2%). Empfohlen werden 0,5 mg alle 12 h über 3 Monate. Systemische Kortikosteroide sollten nur bei Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen, der urämischen Perikarditis oder bei trotz Colchizin und NSAR rezurrenter Perikarditis gegeben werden. Auch eine intraperikardiale Applikation ist möglich.

Abhängig von der Grunderkrankung muss eine spezifische Therapie (z. B. Antibiose bei infektiöser Perikarditis) erfolgen. Eine stationäre Überwachung des Patienten ist häufig empfehlenswert. Besteht ein Perikarderguss, so ist eine engmaschige echokardiographische Verlaufskontrolle notwendig, da ca. 15% der akuten Perikarditiden in eine Perikardtampnade übergehen können (Permanyer-Miralda et al. 1985).

17.1.5 Verlauf und Prognose

Die idiopathischen, viralen, Postinfarkt- und Postperikardiotomieperikarditiden sind üblicherweise im zeitlichen Verlauf selbst limitierend.

Komplikationen. Typische Komplikationen sind die Perikardtampnade, rezidivierende Episoden einer Perikarditis (20–30% der Fälle; Sagrista-Sauleda et al. 1987; Imazio et al. 2007a) und langfristig eine Fibrosierung oder Kalzifizierung des Perikards mit konstriktiver Symptomatik.

17.2 Perikarderguss und Perikardtampnade

Definition

Der Gehalt an perikardialer Flüssigkeit beträgt beim gesunden Menschen zwischen 15 und 50 ml. Durch Verletzung oder Entzündung des Perikards kann es zu einer Zunahme der perikardialen Flüssigkeit, dem Perikarderguss, kommen.

Eine Perikardtampnade ist durch einen zunehmenden Perikarderguss, der zu einer Erhöhung des intraperikardialen Drucks, Beeinträchtigung der diastolischen Kammerfüllung und schließlich zu einer Verminderung des Schlagvolumens sowie des HZV trotz kompensatorischer Tachykardie führt, charakterisiert.

17.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Eine Erhöhung des intraperikardialen Drucks und somit eine kardiale Kompression manifestieren sich in Abhängigkeit von folgenden Faktoren:

- Menge an zusätzlich erzeugter Flüssigkeit,
- Geschwindigkeit, mit der ein Perikarderguss entsteht, und
- Dehnungsfähigkeit des Perikards.

Bei langsamer Entstehung eines Perikardergusses können bis zu 2 l Flüssigkeit in den intraperikardialen Raum eingelagert werden. Es reichen aber schon 80–200 ml an zusätzlicher Flüssigkeit aus, die bei einem schnell entstehenden Perikarderguss zu ausgeprägten hämodynamischen Konsequenzen führen können.

! Cave

Bis zu einem Drittel der Patienten mit asymptomatischem ausgedehntem chronischem Perikarderguss entwickelt eine Perikardtampnade.

Zu den häufigsten Ursachen der Perikardtampnade gehören Neoplasien, die urämische sowie idiopathische Perikarditis, der akute Herzinfarkt (bei gleichzeitiger Heparinabgabe) und iatrogene Ursachen.

Der normale intraperikardiale Druck ist deutlich niedriger als der diastolische Füllungsdruck des linken und rechten Ventrikels und entspricht in etwa dem intrapleuralem Druck. Bei Zunahme eines Perikardergusses über die Grenzen der Dehnbarkeit des Perikards hinweg kommt es zu einem raschen Anstieg des intraperikardialen Drucks, der schnell die diastolischen Drücke beider Ventrikel überschreiten kann. Der dabei entstehende transmyokardiale Druck komprimiert fortschreitend den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel. Dies führt zur Tamponade, wenn der intraperikardiale Druck sich dem diastolischen intraventrikulären Druck angleicht.

■ **Tab. 17.1.** Medikamentöse Therapie der akuten Perikarditis (Nach ESC-Leitlinien 2004)

Medikament	Dosis	Therapiedauer	Anmerkung
Ibuprofen	300–800 mg alle 6–8 h	Tage bis Wochen, bis zum Verschwinden des Ergusses	Zusätzlich Magenschutz verordnen!
Colchizin (ggf. plus NSAR)	0,5 mg alle 12 h	3 Monate	
Prednison	1 mg/kg/Tag	2(–4) Wochen, dann stufenweise Dosisreduktion	Nur bei Kollagenose, and. Autoimmunprozess, urämischer Perikarditis, Therapieversagen

Die Folgen sind eine zunehmende Füllungsbehinderung der Ventrikel und eine Abnahme des Schlagvolumens. Die Interaktionen beider Ventrikel sind in diesem Zustand erheblich verstärkt: Die Zunahme des intraventrikulären Volumens und Drucks führt zu einer ausgesprochenen Druckzunahme und Volumenreduktion des jeweils anderen Ventrikels.

Der Abnahme des Schlagvolumens folgt eine adrenerge Gegenregulation in Form eines Herzfrequenzanstiegs und einer Erhöhung der EF. Der peripherarterielle Widerstand steigt, sodass der systemische Blutdruck auf Kosten der kardialen Auswurfleistung zunächst stabil bleibt. Bei fortschreitender Tamponade kommt es zu einem Versagen der Kompensationsmechanismen und zu ischämischen Schädigungen minderperfundierter Organe.

17.2.2 Klinische Symptome

Besteht ein Perikarderguss ohne Erhöhung des intraperikardialen Drucks können klinische Symptome ganz fehlen oder unspezifisch in Erscheinung treten. Durch Kompression der umgebenden Strukturen können Dysphagie (Ösophagus), Schluckauf (N. phrenicus), Heiserkeit (N. laryngeus recurrens) und Husten (Trachea, Bronchien) auftreten.

Steigt die intraperikardiale Flüssigkeitsmenge über Stunden oder wenige Tage auf 200 ml und mehr an, so manifestiert sich die entstehende Perikardtampnade mit einem erhöhten zentralvenösen sowie einem erniedrigten systemarteriellen Druck (Halsvenenstauung, Hypotonie), Tachykardie, Tachypnoe und Pulsus paradoxus.

Ist der Verlauf chronisch, ist die Dyspnoe eines der führenden Symptome. Tierexperimentell konnte ein interstitielles Lungenödem als Ursache nachgewiesen werden. Der Patient bietet den Eindruck eines Schwerkranken, der jedoch nicht unbedingt vital bedroht wirkt. Zusätzliche Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust, allgemeine Schwäche usw.) können ebenfalls vorhanden sein.

! Cave

Bei hypovolämischen Patienten mit einer Perikardtampnade kann das wichtige Zeichen einer Venenstauung auch fehlen.

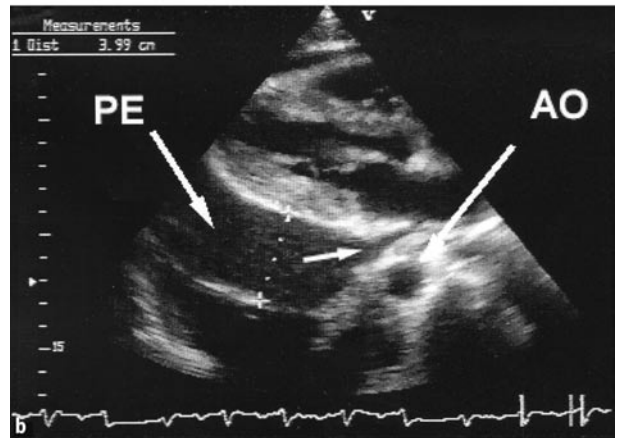
17.2.3 Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch ist bei den Symptomen Pulsus paradoxus, Halsvenenstauung und auskultatorisch unauffälliger Lunge eine konstriktive Perikarditis, eine restriktive Kardiomyopathie und eine obstruktive Lungenerkrankung zu bedenken. Die Perikardtampnade kann auch der Symptomatik eines rechtsventrikulären Myokardinfarkts mit nachfolgendem kardiogenen Schock ähneln. Eine ähnlich schwerwiegende Beeinträchtigung des Kreislaufs kann ein Spannungspneumoperikard verursachen. Dieses kann bei Thoraxtraumata, bei Rupturen von Ösophagus oder Magen, bronchoperikardialen Fisteln und iatrogen (z. B. Sternalmarkpunktion) entstehen.

- Charakteristischerweise ist bei der Perikardtampnade eine Tachykardie mit gedämpften Herztönen vorhanden.



a



■ **Abb. 17.2a,b.** Perikarderguss. **a** Elektrischer Alternans mit wechselnder Amplitude der R-Zacke im EKG bei einem »swinging heart« als Folge eines zirkulären Perikardergusses. **b** Transthorakale Echokardiographie, parasternale Längsachse. Es zeigt sich ein zirkulärer Perikarderguss (PE), der vor der Posterolateralwand mit etwa 4 cm vermessen wird. Die Abgrenzung zu einem etwaigen Pleuraerguss ist unproblematisch, da der Erguss eindeutig zwischen linkem Vorhof und Aorta descendens (AO) darstellbar ist (kleiner Pfeil)

17.2.4 Diagnostik

- Eine rasche bildgebende Diagnostik ist bei einem Verdacht auf einen Perikarderguss/eine Perikardtampnade dringend notwendig. Dabei steht an erster Stelle die Echokardiographie.

Elektrokardiographie

Das EKG ist in der diagnostischen Kette das schwächste Glied, kann jedoch durch Hinweise, wie z. B. eine Niedervoltage, die weiteren diagnostischen Bemühungen in die richtige Richtung lenken. Hinweisend auf eine sich entwickelnde oder manifeste kardiale Tamponade ist neben der meist bestehenden Tachykardie ein elektrischer Alternans, der vorwiegend durch eine Pendelbewegung des Herzens mit halber Herzfrequenz und damit durch eine periodische Änderung der elektrischen Herzachse entsteht (■ Abb. 17.2a,b).

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist das diagnostische Verfahren der Wahl zur Erkennung und zur Verlaufskontrolle eines Perikardergusses. Kennzeichen ist ein echofreier Raum zwischen den Perikardblättern, der auch diastolisch persistiert. Unter 25 ml Flüssigkeit kommt es lediglich zu einer systolischen Separation von Epikard und Perikard. Kleinere Mengen eines Ergusses lassen sich meist

nur vor der posterioren Wand des linken Ventrikels darstellen, während größere Mengen sich meist zirkulär zeigen.

! Cave

Bei der echokardiographischen Diagnose eines Perikardergusses müssen immer 2 wichtige Differenzialdiagnosen in Erwägung gezogen werden: epikardiales Fett und linksseitiger Pleuraerguss.

Ersteres stellt sich als echoarm und nicht als echofrei dar. Zudem misst es in der Regel weniger als 1 cm und variiert in seiner Dicke nicht mit dem Herzzyklus. Meist ist Fett besonders deutlich anterior vor der rechtsventrikulären Wand zu sehen, insbesondere bei adipösen Patienten. Die Unterscheidung zwischen Pleuraerguss und Perikarderguss kann bisweilen große Schwierigkeiten machen. Wichtigstes Unterscheidungskriterium ist die Lagebeziehung zwischen dem linken Vorhof, dem Erguss und der Aorta descendens: Ein Perikarderguss ist im parasternalen Längsschnitt zwischen der posterioren Wand des linken Vorhofs und der Aorta descendens, der sogenannten AV-Grube, lokalisiert (■ Abb. 17.2b), während ein Pleuraerguss diesen Bereich frei lässt und die Aorta descendens von dorsal/posterior umspült.

Echokardiographische Kriterien für das Vorliegen eines hämodynamisch bedeutsamen Perikardergusses bis hin zur Perikardtamponade sind:

- diastolisches Kollabieren des rechten Ventrikels,
- Kompression (Inversion, Einstülpung) des rechten und/oder linken Vorhofs,
- atemabhängige Variation der ventrikulären Diameter,
- diastolische Kompression des linken Ventrikels,
- inspiratorischer Anstieg der transtrikuspidalen Einstromgeschwindigkeiten um >40% bei gleichzeitigem Abfall der transmitralen Einstromgeschwindigkeiten um >25% und
- fehlende Atemvariabilität der dilatierten V. cava inferior.

Darüber hinaus ermöglicht und begleitet sie ggf. auch die Perikardpunktion als therapeutische Maßnahme.

Inspiratorisch kommt es durch die vermehrte Füllung des rechten Ventrikels und die konsekutive Verlagerung des Septums nach links zu einer verminderten Füllung des linken Ventrikels. Hierdurch nimmt inspiratorisch die dopplerechokardiographisch bestimmbare transtrikuspidale Einstromgeschwindigkeit zu, während gleichzeitig die transmitrale Einstromgeschwindigkeit abnimmt. Betragen die Zunahme der transtrikuspidalen E-Welle in der Inspiration gegenüber der Expiration mehr als 40% und die Abnahme der transmitralen E-Welle gleichzeitig mehr als 25%, ist funktionell von dem Vorliegen einer therapiebedürftigen Perikardtamponade auszugehen (Appleton et al. 1988).

- Weder das Volumen bzw. die im 2D-Bild bestimmbare Breite des echofreien epikardialen Raumes noch das beeindruckende Phänomen des »tanzenden« Herzens (»swinging heart«) dürfen als Kriterium für die hämodynamische Relevanz eines Perikardergusses gewertet werden.

Thoraxröntgenaufnahme

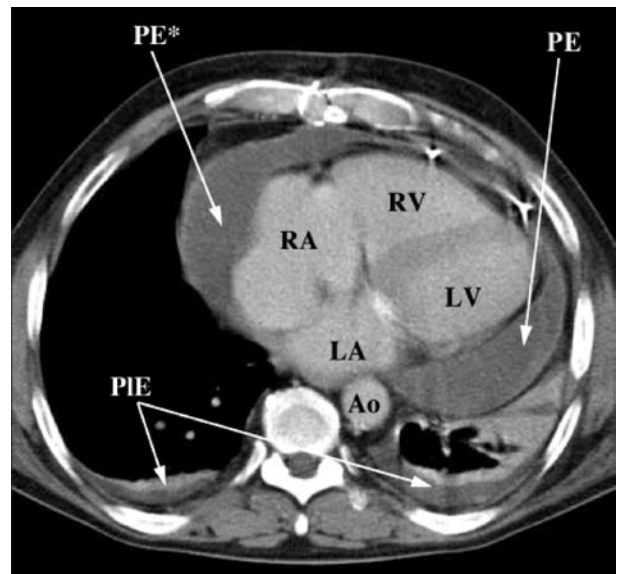
In der Thoraxröntgenaufnahme ist eine Vergrößerung des Herzschattens erst ab einem Perikarderguss von ca. 250 ml und mehr zu erwarten, sodass ein unauffälliger Herzschatten einen hämodynamisch relevanten Perikarderguss nicht ausschließt (■ Abb. 17.3).

! Cave

Im Fall einer akut verlaufenden Perikardtamponade kann das Röntgenbild völlig unauffällig sein.



■ **Abb. 17.3.** Thoraxröntgenaufnahme eines Patienten mit ausgedehntem Perikarderguss. Charakteristische Befunde sind die verstrichene Herzsilhouette und die Verbreiterung des Herzschattens

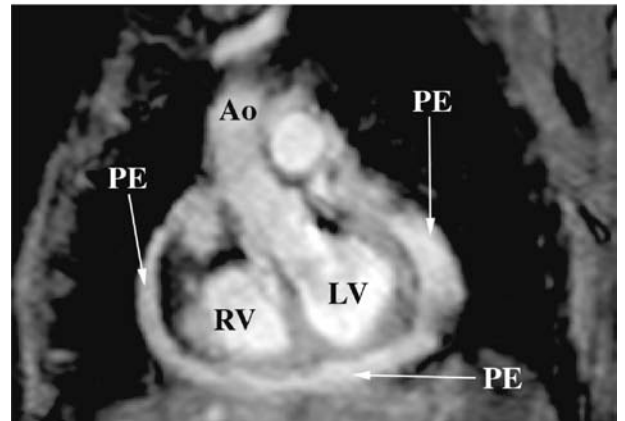
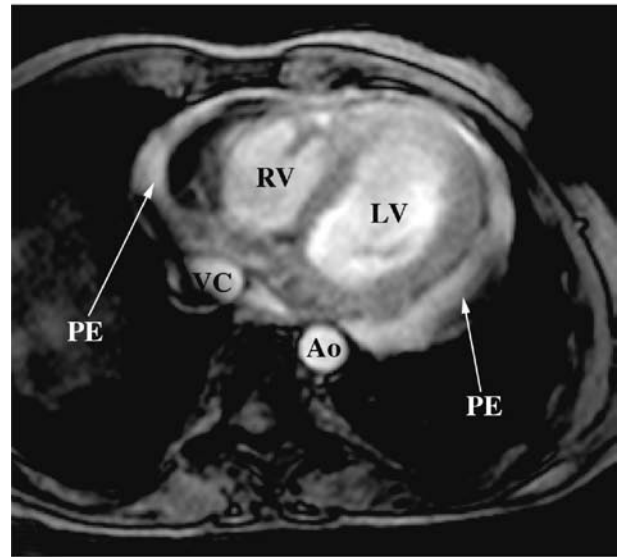
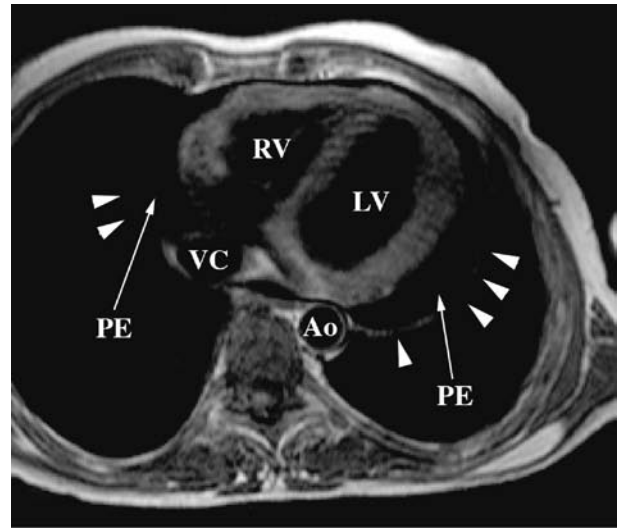
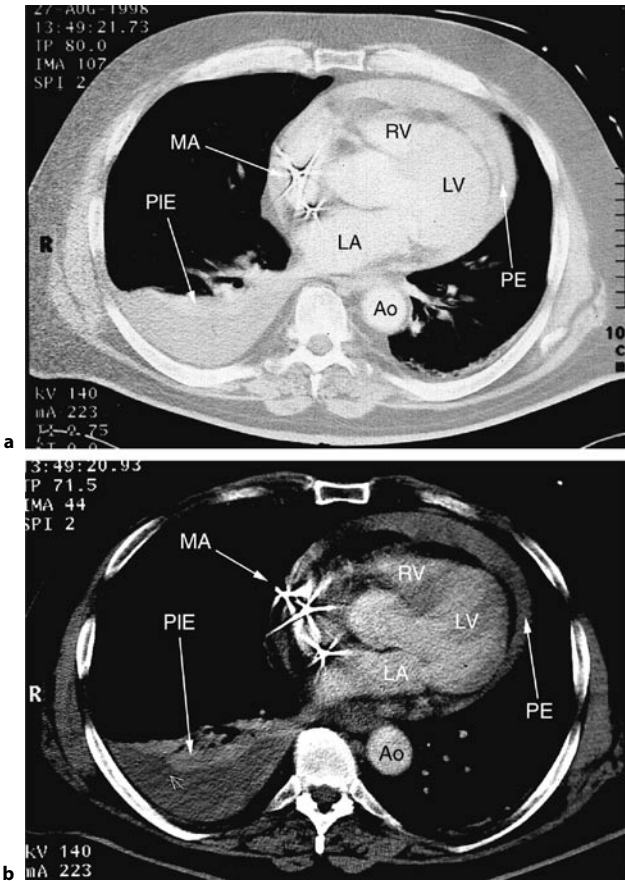


■ **Abb. 17.4.** Thoraxcomputertomographie eines Patienten mit einem zirkulären hämorrhagischen Perikarderguss, der vom Myokard deutlich abgrenzbar ist. Der rechte Vorhof (RA) zeigt eine beginnende, hämodynamisch noch nicht bedeutsame Impression (PE*). Als Nebenbefund fällt ein begleitender beidseitiger Pleuraerguss (PIE) auf. Ao Aorta, LA linker Vorhof, LV linker Ventrikel, PE Pleuraerguss, RV rechter Ventrikel

Bei chronischen Verläufen fällt ein vergrößerter Herzschatten auf, von dem man keine Informationen über die hämodynamische Relevanz ableiten kann (»Bocksbeutelherz«). Ist die Herz-tamponade durch ein Pneumoperikard verursacht, ist es möglich, Luft im Herzbeutel abzugrenzen.

Computertomographie

Im Gegensatz zur herkömmlichen Röntgenaufnahme kann die CT Perikardergüsse und sie umgebende benachbarte Prozesse mit einer hohen Auflösung darstellen. Eine Differenzierung in hämorrhagisch bzw. serös ist durch die Messung der Hounsfield-Einheiten möglich (■ Abb. 17.4, ■ Abb. 17.5a,b).



■ **Abb. 17.5a,b.** Computertomographische Thoraxaufnahmen eines Patienten mit einem ausgedehnten hämorrhagischen Perikard- und Pleuraerguss. Als Ursache konnte eine perforierende Vorhofsonde nach Implantation eines DDD-Schrittmachers identifiziert werden, die operativ revidiert werden musste. In der »Knochenauspielung« sind die durch die Schrittmachersonden verursachten Metallartefakte (MA) deutlicher erkennbar; LA linker Vorhof, RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, Ao Aorta, PIE Pleuraerguss, PE Perikarderguss

■ **Abb. 17.6a–c.** Seröser Perikarderguss (PE). (a) In der transversalen Spin-Echo-Aufnahme sind die flüssigkeitsgefüllten Räume – linker (LV) und rechter Ventrikel (RV), große Gefäße (Ao Aorta, VC V. cava) und der intraperikardiale Raum – dunkel (signalarm) dargestellt. Deutlich sichtbar ist die ausgeprägte Aufweitung (25 mm) des intraperikardialen Raumes (PE) zirkulär um beide Ventrikel. Das parietale Perikardblatt (kleine Pfeile) ist mit ca. 2 mm nicht verdickt. Bei der transversalen (b) und der sagittalen (c) Turbo-Field-Echo-Aufnahme stellen sich der seröse Erguss, die Herzbinnenräume und die großen Gefäße hell dar

17

Eine CT-Untersuchung ist bei einem akut hämodynamisch beeinträchtigten Patienten aufgrund der instabilen klinischen Situation meist nicht indiziert.

Magnetresonanztomographie

Die MRT ist hervorragend geeignet, einen Perikarderguss abzuklären (■ Abb. 17.6a–c), sofern die Echokardiographie keine ausreichende Beurteilung ermöglicht. Bei klinisch bestehender Perikardtamponade ist sie jedoch nicht indiziert.

Mit ihrer hohen räumlichen Auflösung und ihrem hervorragenden Weichteilkontrast können sowohl ein Perikarderguss mit Ausdehnung und Qualität (hämorrhagisch/serös) als auch alle benachbarten Strukturen auf der Suche nach der Genese des Perikardergusses in allen 3 Raumebenen dargestellt werden. Dabei entfällt die Gabe von Kontrastmitteln, die für eine CT-Untersuchung notwendig ist. Die diagnostischen Kriterien für die MRT und die CT sind:

- Verdickung des Perikards (>4 mm) mit oder ohne eine Verkalkung,
- Einengung eines einzelnen oder beider Ventrikel,

- Einengung einer oder beider AV-Gruben,
- Dilatation einer oder beider Vorhöfe und
- Verhältnis der V. cava superior oder inferior zum entsprechenden Abschnitt der Aorta descendens >1:4 bzw. 2:1.

17.2.5 Therapie

Die Therapie eines Perikardergusses richtet sich primär nach dem Grad der hämodynamischen Beeinträchtigung und sekundär bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen nach der Grunderkrankung. Eine Perikardpunktion ist bei hämodynamisch bedeutsamem Perikarderuss indiziert.

- Ein hämodynamisch unbedeutender Perikarderguss bei fehlendem Verdacht auf eine behandlungsbedürftige Grunderkrankung sollte nicht punktiert, sondern in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei einer Perikardtampnade stehen supportive Maßnahmen an erster Stelle, bis die definitive Therapie in Form von Perikardpunktion und -drainage erfolgen kann. Dabei ist das zeitliche Vorgehen vom klinischen Zustand des Patienten abhängig. Je kritischer dessen Zustand ist, umso dringender und schneller sollte die Entlastung des Perikardergusses erfolgen. Zu den supportiven Maßnahmen gehört z. B. die i.v.-Gabe von Flüssigkeit. Katecholamine können die Herzleistung bis zur definitiven Therapie steigern, während Vasodilatoren und negativ-inotrope Substanzen (wie z. B. β -Blocker) nicht eingesetzt werden sollten (Nishikawa et al. 1994).

- Die definitive Therapie der Perikardtampnade besteht in der Perikardpunktion oder in der chirurgischen Perikardiotomie, jeweils mit Drainage der Perikardflüssigkeit.

Die Perikardpunktion sollte nach echokardiographischer Lokalisation des Ergusses und unter deren Kontrolle erfolgen, um Komplikationen, wie z. B. Verletzungen des Myokards oder einen Pneumothorax, zu vermeiden. Selbst unter kontrollierten Bedingungen (Durchleuchtung, EKG-Kontrolle, Echokardiographie) ist das Risiko der Perikardpunktion (bis zu 5% lebensbedrohliche Komplikationen) nicht gering.

Der Erfolg der Perikardpunktion hängt – außer von der technisch korrekten Durchführung – direkt von der Größe des Ergusses ab. So ist die Erfolgsquote bei einem Erguss, der sowohl anterior als auch posterior lokalisiert ist, deutlich höher, als bei einem Erguss mit nur einer posterioren Lokalisation. Dabei wird eine Ergussdicke im anterioren Bereich von ≥ 10 mm als erfolgversprechend für eine Punktion angesehen. Deutlich ungünstigere Erfolgsquoten und höhere Komplikationsraten weisen hämorrhagische Ergüsse nach einem Thoraxtrauma, kleine (<200 ml), thrombosierte, stark fibrinhaltige oder lokalisierte Ergüsse auf. Purulente Perikardergüsse sollten – bis auf eventuelle diagnostische Punktionen – der chirurgischen Sanierung mit der Möglichkeit der extensiven intraoperativen Spülung zugeführt werden.

Für eine Perikardpunktion und -drainage sollte der Oberkörper des Patienten um etwa 30–45° erhöht gelagert werden. Kontinuierliches Blutdruck- und EKG-Monitoring sollten verfügbar sein. Punktionsort, -tiefe und -winkel können echokardiographisch festgelegt werden, die Punktion kann somit vorab »simuliert« werden. Dabei muss beachtet werden, dass die üblicherweise zur Perikardpunktion verwendeten Punktionsnadeln eine

Länge von 7 cm haben. In aller Regel ist der zu bevorzugende Punktionsort der links subkostale/subxiphoidale Zugang. Nach Lokalanästhesie und Probepunktion mit der Anästhesienadel, die flach unter dem linken Rippenbogen in Richtung etwa des linken Ohres des Patienten vorgeschoben wird, wird die Punktionsnadel unter Aspiration vorgeführt. Sobald sich Erguss punktieren lässt, kann das Punktat mit einer kleinen Luftblase aufgeschüttelt und unter apikaler Ultraschallkontrolle reinjiziert werden.

Echokardiographisch sollte sich dann der Ergussraum mit echogenen »bubbles« füllen. Sollte sich dagegen der rechte Ventrikel kontrastechokardiographisch füllen, liegt eine Fehlpunktion in den rechten Ventrikel vor. Alternativ kann unter Durchleuchtungskontrolle eine kleine Menge Kontrastmittel gegeben werden, um die Lage der Punktionsnadel zu kontrollieren. Bei sicherer Lage der Punktionsnadel wird über sie ein Führungsdraht vorgebracht, über den in Seldinger-Technik schließlich ein Pigtail-Katheter in den perikardialen Raum platziert wird.

Zur ätiologischen Abklärung sollte die aspirierte Flüssigkeit in ein hämatologisches Labor zur Bestimmung des Hämatokrits, der Leukozytenzahl usw., in ein mikrobiologisches Labor zur Erregerdiagnostik und in die Pathologie zum Nachweis einer malignen Erkrankung verschickt werden.

17.3 Pericarditis constrictiva

Definition

Bei der Pericarditis constrictiva handelt es sich um einen chronischen Krankheitsprozess, der mit einer akuten Perikarditis beginnt, die initial oftmals okkult verläuft. Charakteristisch ist die oft schwierige differenzialdiagnostische Abgrenzung z. B. zur restriktiven Kardiomyopathie.

17.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Im Verlauf der Pericarditis constrictiva kommt es zu einer symmetrischen Fibrosierung, Verdickung und Versteifung des Perikards. Die beiden Anteile des Perikards verkleben in der Regel miteinander. Die häufigste Ursache für eine konstriktive Perikarditis vor der antimikrobiellen Therapie war die Tuberkulose. Heute gelten subklinisch abgelaufene Virusentzündungen des Perikards als Hauptursache (Cameron et al. 1987). Jedoch bleibt die Ätiologie meistens ungeklärt. Die wichtigsten Ursachen für die konstriktive Perikarditis sind (Bertog et al. 2004; Ling et al. 1999):

- idiopathisch oder viral: 42–49%,
- postoperativ: 11–37%,
- Strahlentherapie: 9–31% (meist M. Hodgkin oder Mammakarzinom),
- Bindegewebserkrankung: 3–7%,
- postinfektiös: 3–6% (tuberkulöse oder eitrige Perikarditis) und
- andere Ursachen: 1–10% (Neoplasien, Trauma, medikamenteninduziert, Asbestose, Sarkoidose, urämische Perikarditis).

Verklebung und Versteifung beider Perikardblätter führen zu einer diastolischen Füllungsbeeinträchtigung aller Herzkammern. Die diastolischen Drücke aller 4 Herzkammern gleichen sich auf einem hohen Niveau an. Die frühdiastolische Füllung der Ventrikel ist zunächst nicht beeinträchtigt. Sie erfolgt schneller als

normal durch den erhöhten zentralvenösen Druck. Ist das durch die Konstriktion des Perikards vorgegebene Ventrikelvolumen erreicht, endet der Füllungsprozess abrupt.

Im Gegensatz zu den normalen Druckverläufen in Ventrikeln und Vorhöfen kommt es bei der restriktiven Perikarditis zu keiner Übertragung respiratorisch bedingter intrathorakaler Druckschwankungen in den perikardialen Raum oder in die Ventrikel. Der bei Gesunden bekannte inspiratorische Druckabfall in den zentralen Venen und im rechten Vorhof erfolgt nicht mehr. Es kann sogar zu einer zentralvenösen Druckerhöhung kommen, die sich klinisch mit dem Kussmaul-Zeichen manifestiert (Meyer et al. 1989).

Aufgrund der begrenzten diastolischen Füllung ist das Schlagvolumen relativ konstant. Deshalb kann die Herzleistung bei einer Pericarditis constrictiva im Wesentlichen nur über die Frequenz reguliert werden.

Eine kompensatorische **Tachykardie** zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden HZV ist häufig schon unter Ruhebedingungen nachweisbar. Während initial die systolische Pumpfunktion des Myokards noch unverändert erscheint, kommt es bei ausgeprägten Verläufen zu einer zunehmenden Myokardatrophie mit Beeinträchtigung der Pumpfunktion.

17.3.2 Klinische Symptome

Anamnestic Angaben, wie z. B. stattgehabte Herzoperation oder mediastinale Bestrahlung, liefern oft den ersten Hinweis auf das Krankheitsbild. Die klinische Manifestation ist von der Höhe der rechtsatrialen und der rechtsventrikulären Drücke abhängig. Bei einer nur mäßigen Drucksteigerung (10–15 mmHg) sind **Ödembildung** mit abdominellem Aszites, Leberstauung und auch Pleuraerguss (v. a. rechtsseitig) die vorrangigen Symptome. Orthopnoe, Husten, Ruhe- und Belastungsdyspnoe treten bei höheren Drücken (15–30 mmHg) auf. Kardiale Kachexie und ausgeprägte Müdigkeit weisen auf eine erniedrigte Herzauswurfleistung hin. Durch Kompression von Koronararterien kann es zu pektanginösen Beschwerden kommen.

- Bei der klinischen Untersuchung sind gestaute Halsvenen das Leitsymptom für eine Pericarditis constrictiva.

Differenzialdiagnostisch ist an eine Rechtsherzinsuffizienz zu denken. Der arterielle Blutdruck kann erniedrigt sein und weist selten einen Pulsus paradoxus auf. Auskultatorisch ist entlang des Sternums ein klopfähnliches diastolisches Geräusch wahrzunehmen.

Aufgrund der venösen Leberstauung ist häufig eine Hepatomegalie vorhanden. Die Zeichen der Leberschädigung sind die gleichen wie bei der chronischen Rechtsherzinsuffizienz.

17.3.3 Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnosen, die aufgrund der oben genannten Symptome in Betracht kommen, sind:

- Lebererkrankungen,
- Neoplasien von Abdomens und Thorax,
- Myxom des rechten Vorhofs,
- restriktive Kardiomyopathie,
- pulmonaler Hypertonus,
- hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie,

- Krankheiten mit restriktiver Komponente, die sowohl das Myokard als auch das Perikard erfassen können, wie z. B. Sarkoidose, Amyloidose, Hämochromatose und die Folgen einer Strahlentherapie.

Andere Ursachen für das Kussmaul-Zeichen sind die restriktive Kardiomyopathie und die chronische Rechtsherzinsuffizienz.

17.3.4 Diagnostik

Elektrokardiographie

Häufige EKG-Zeichen sind ein »low voltage«, P-mitrale und Vorhofflimmern als Ausdruck von rechtsatrialer Druckerhöhung und -dilatation sowie eine generalisierte T-Wellen-Inversion. Eine Tachykardie ist ein unspezifischer Hinweis.

Echokardiographie

In der Regel ist es von transthorakal nicht sinnvoll, sich echokardiographisch auf ein verdicktes Perikard festzulegen, da durch die starke Echogenität des Perikards dessen Dicke meist überschätzt wird. Die transösophageale Echokardiographie bietet die besseren Darstellungsmöglichkeiten. Mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 86% läßt sich hier eine Perikardverdickung von > 3 mm erkennen. Weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Pericarditis constrictiva in der zweidimensionalen Echokardiographie können sein:

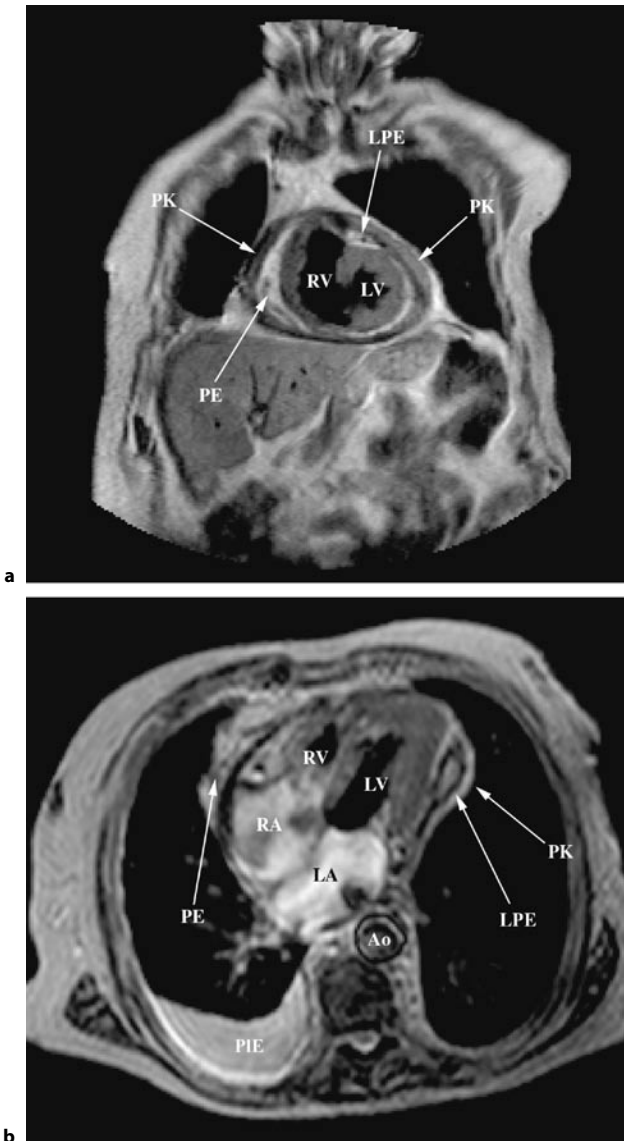
- Erweiterung der V. cava inferior/der Lebervenen, Aufhebung der Atemvariabilität,
- moderate biatriale Erweiterung (deutliche Vergrößerung eher bei restriktiver Kardiomyopathie),
- plötzlicher Stopp der diastolischen Füllungsbewegung (atypische Septumbewegung) und
- hypermobile AV-Klappen.

Wegweisend für die Diagnose einer Pericarditis constrictiva ist jedoch der dopplerechokardiographisch zu erfassende funktionelle Nachweis einer Konstriktion (Pepi u. Muratori 2006).

Die funktionellen Kriterien entsprechen denen der Perikardtampnade (erhöhte respiratorische Variabilität des transmitralen und des transtrikuspidalen Flussprofils; ▶ Abschn. 17.2.4 »Echokardiographie«). Bei Vorliegen eines restriktiven Musters des transmitralen Profils (hohe spitze E-Welle, E/A>2, Dezelerationszeit <160 ms) ist die wichtigste und meist schwierige Differenzialdiagnose der Pericarditis constrictiva die restriktive Kardiomyopathie.

Das entscheidende differenzialdiagnostische Kriterium zwischen Pericarditis constrictiva und restriktiver Kardiomyopathie ist die Atemvariabilität der **transvalvulären Flussprofile**. Sie liegt bei steifem, vermindert dehnbarem Myokard im Sinne einer restriktiven Kardiomyopathie meist in einem Bereich von <10%, während sie bei verdicktem, funktionell fesselndem Perikard wie bei der Perikardtampnade bei >25% liegt (■ Abb. 17.9a,b).

Zunehmende Bedeutung gewinnt die Ergänzung des transmitralen Strömungsprofils durch die Mitralanulusgeschwindigkeiten der Gewebedopplerechokardiographie. Die frühe diastolische Mitralanulusgeschwindigkeit (e') ist so gut wie regelhaft reduziert bei restriktiv/infiltrativ verändert beweglichem Myokard, wohingegen sie sich weitgehend unverändert »beweglich« bestimmen lässt bei Fesselung durch das Perikard. Dementsprechend ist das Verhältnis transmitraler frühdiastolischer Einstrom/frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit (E/e') < 8–10,



■ **Abb. 17.7a,b.** Konstriktive Perikarditis. **a** In der koronaren Spin-Echo-Aufnahme ist der muskelstarke linke Ventrikel (LV) deutlich vom rechten (RV) abgrenzbar. Im intraperikardialen Raum stellt sich seröse Flüssigkeit (überwiegend neben dem rechten Ventrikel) dar (PE). Das Perikard (PK) kommt verdickt zur Darstellung. Ein lokalisierter Perikarderguss (LPE) scheint den Übergang zwischen linkem und rechtem Ventrikel zu imprimieren. **b** In der transversalen Spin-Echo-Aufnahme kommen beide Ventrikel tubulär zur Darstellung. In Bezug zur Lateralwand des linken Ventrikels ist ein lokalisierter Erguss als »Ausbeulung« zu erkennen. Nach Gabe von Gadolinium-DTPA lässt sich eine Aufhellung des mit ca. 5 mm verdickten Perikards um den umschriebenen Erguss nachweisen – ein Zeichen für eine bestehende entzündliche Aktivität. Weiterhin findet sich ein großer rechtsseitiger Pleuraerguss (PIE); RA rechter Vorhof, LA linker Vorhof, Ao Aorta

während es mit überhöhter E-Welle und verminderter Mitralanulusgeschwindigkeit (e') typischerweise bei Werten > 15 liegt (Dal-Bianco et al. 2009).

Thoraxröntgenaufnahme

Der Herzschatten kann in einer Röntgenaufnahme klein, normal groß oder vergrößert sein. Eine Vergrößerung der Herzsilhouet-

■ **Tab. 17.2.** Zeichen der konstriktiven Perikarditis in der Magnetresonanz- und in der Computertomographie

Zeichen	Computer- tomographie	Magnetresonanz- tomographie
Perikardverdickung	+++	+++
Perikardkalkifizierung	+++	+
Verformung des rechten Ventrikels und Atriums	+	+++
Dilatation der Lebervenen	+	+++
Dilatation der Vv. cavae	+++	+++
+++ Sehr gut darstellbar, + weniger gut darstellbar.		

te durch eine Perikardverdickung oder einen zusätzlich vorhandenen Erguss ist möglich. Eine Kalkifizierung des Perikards ist bei ca. 50% der Patienten sichtbar und lenkt den Verdacht auf eine tuberkulöse Genese. Dabei ist überwiegend das Perikard über dem rechten Herzen und den AV-Gruben betroffen. Das rechte obere Mediastinum kann aufgrund einer Stauung der V. cava superior betont zur Darstellung kommen. In 60% der Fälle bestehen begleitende Pleuraergüsse.

Plasma-BNP

Laborchemisch kann die Bestimmung des Plasma-BNP zur Differenzierung zwischen Pericarditis constrictiva und restriktiver Kardiomyopathie hilfreich sein. Typischerweise finden sich bei der restriktiven Kardiomyopathie (myokardiale Erkrankung) deutlich höhere Plasma-BNP-Spiegel (> 600 pg/ml) als bei der extramyokardialen Erkrankung Pericarditis constrictiva (Leya et al. 2005; Babuin et al. 2006)

Computertomographie

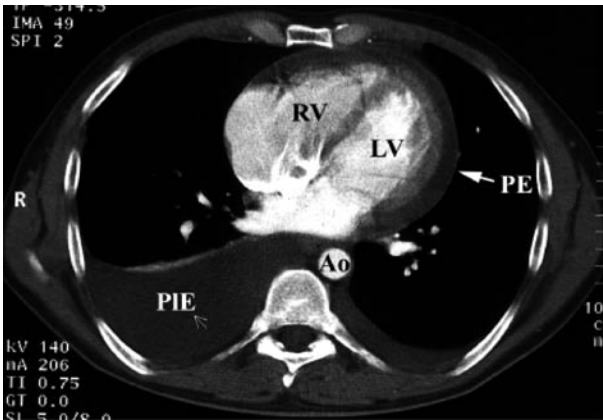
Die CT, v. a. die dual-source CT, ist in der Lage schnell und mit einer hohen räumlichen Auflösung Perikarddicke, -kalkifizierungen, Myokarddicke, Ventrikelgröße und Ventrikelverformung (tubuläre Konfiguration eines oder beider Ventrikel) darzustellen (Rajiah u. Kanne 2010). Der Weichteilkontrast ist jedoch etwas schlechter als bei der MRT.

Magnetresonanztomographie

Die MRT bietet neben dem guten Weichteilkontrast die Möglichkeit in hoher Auflösung beliebige Schnittebenen im dreidimensionalen Raum darzustellen. Seit der Einführung der MR-Cine-Sequenzen, die es erlauben, die Herztätigkeit im bewegten Bild darzustellen, können die oben erwähnten Besonderheiten in der mechanischen Herzarbeit auch mit hoher zeitlicher Auflösung abgebildet werden (Maksimovic et al. 2006). Das große Gesichtsfeld der MRT bietet darüber hinaus die Möglichkeit parakardiale Strukturen (z. B. Perikardzysten), die umgebenden Organe und Gefäße sowie deren Beziehungen zueinander zu beurteilen (■ Abb. 17.7 a,b).

Sowohl die CT als auch die MRT sind in der Lage Zeichen der konstriktiven Perikarditis wie die Verdickung des Perikards, Kalkifizierungen, die Dilatation der Vv. cavae und die Verformung des rechten Ventrikels zu erfassen (■ Tab. 17.2; Rienmüller et al. 2006). Zudem zeigt die MRT eine Dilatation der Lebervenen und des rechten Vorhofs.

Beide Techniken sind auch gut geeignet eine Myokardatrophie bei verdicktem Perikard darzustellen. Es gibt jedoch keine



■ **Abb. 17.8.** Computertomographischer Befund einer intraoperativ gesicherten nichtverkalkenden Pericarditis constrictiva. Das CT zeigte bei diesem Patienten weder Verkalkungen noch typische Verdickungen des Perikards. Auffällig war neben dem begleitenden Perikarderguss (PE) nur eine verzögerte Kontrastmittelverteilung im venösen Schenkel bei massiv erweiterter V. cava. Weiterhin findet sich ein großer rechtsseitiger Pleuraerguss (PIE); RV rechter Ventrikel, LV linker Ventrikel, Ao Aorta

direkte Korrelation zwischen Perikarddicke und dem Ausmaß der hämodynamischen Beeinträchtigung. Eine ausgeprägte restriktive Symptomatik kann auch bei einem minimal verdickten Perikard bestehen. Im Gegensatz dazu ist der Nachweis eines verdickten, kalzifizierten Perikards nicht beweisend für eine hämodynamische Relevanz des Befundes. Die Hämodynamik kann in diesen Fällen völlig unbeeinträchtigt sein.

Ein Beispiel für die häufig schwierige Differenzierung zwischen der restriktiven Kardiomyopathie und der restriktiven Perikarditis ist in den ■ Abb. 17.8 und 17.9a,b dargestellt: Bei einem Patienten mit für beide Erkrankungen typischen klinischen Symptomen konnte erst die Echokardiographie eine nichtverkalkende Pericarditis constrictiva diagnostizieren, nachdem die Diagnose in CT oder MRT nicht mit Sicherheit zu stellen war. Echokardiographisch stellte sich eine Atemabhängigkeit des frühdiastolischen Einstroms über der Mitralklappe und der Trikuspidalklappe als Zeichen der hämodynamischen Beeinträchtigung dar.

Die echokardiographisch gestellte Diagnose konnte intraoperativ bestätigt werden. Es kam noch während des operativen Eingriffs (Perikardektomie) zu einer Besserung der hämodynamischen Parameter.

Links- und Rechtsherzkatheter

Die Herzkatheteruntersuchung ist bei der Diagnosestellung und in der Einschätzung des Schweregrads einer restriktiven Perikarditis hilfreich. Die erhöhten und angeglichenen diastolischen Füllungsdrücke lassen sich genauso wie der hämodynamische Effekt auf das Schlagvolumen und den »cardiac output« nachweisen (■ Tab. 17.3).

- ☛ Für eine Pericarditis constrictiva ist bei der Herzkatheteruntersuchung ein frühdiastolisches Absinken des Drucks mit nachfolgendem hohen diastolischen Plateau (rechter Ventrikel) charakteristisch (»Dip-and-plateau«-Phänomen oder »Quadratwurzelzeichen«; ■ Abb. 17.10).

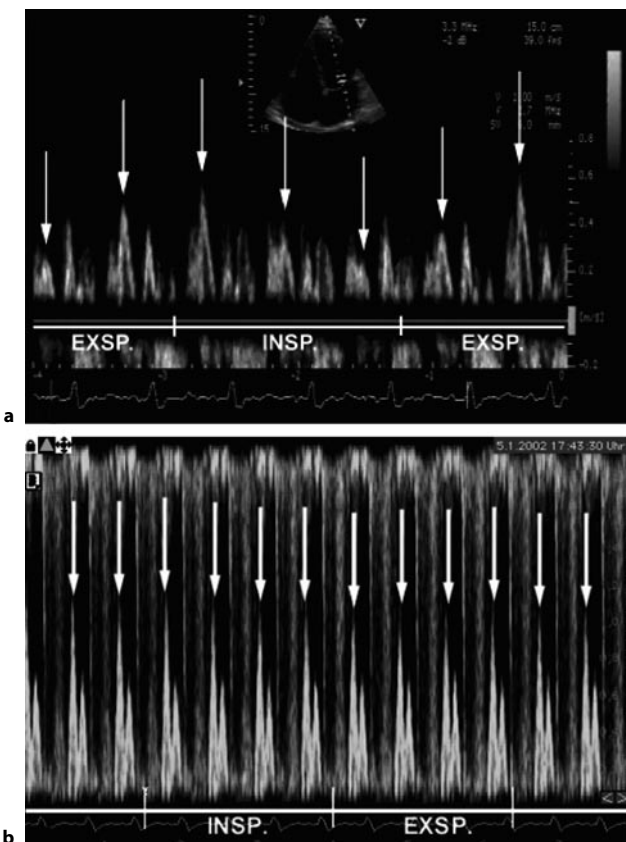
Die systolisch-diastolische Druckamplitude ist insgesamt verkleinert; der enddiastolische Druck beträgt mehr als 30% vom systolischen Druck. Die Mitteldrücke im rechten und im linken Vorhof gleichen sich an; dagegen ist der Mitteldruck des linken Vorhofs bei einer Kardiomyopathie größer als der des rechten Vorhofs. Die für den rechten Ventrikel beschriebenen Druckphänomene gelten in einer weniger ausgeprägten Form auch für den linken Ventrikel.

Mit dem Nachweis einer Myokardatrophie und der Bestimmung der systolischen Funktion werden zusätzliche Folgen einer restriktiven Perikardierkrankung dokumentiert.

17.3.5 Therapie

Die unbehandelte restriktive Perikarditis ist eine progrediente Erkrankung. Nur ein kleiner Teil der Patienten lebt jahrelang ohne eine höhergradige Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und ohne größere stauungsbedingte sekundäre Organschäden. Die typischen Folgen der zentralvenösen Stauung manifestieren sich als Stauungshepatitis, Aszites und periphere Ödeme. Viele Patienten leiden unter den Folgen der verminderten Herzleistung bis hin zur kardialen Kachexie und zum kompletten Verlust jeglicher körperlicher Leistungsfähigkeit.

Die Therapie der Wahl ist die **Perikardektomie**, bei der eine möglichst vollständige chirurgische Abtragung des Perikards an-



■ **Abb. 17.9a,b.** a Doppleruntersuchung des Patienten aus ■ Abb. 17.8 mit nichtverkalkender Pericarditis constrictiva. Diagnostisch weiterführend ist der echokardiographische Nachweis einer Atemabhängigkeit im atrioventrikulären Geschwindigkeitsprofil über der Mitralklappe. Die maximale E-Geschwindigkeit (frühdiastolischer Einstrom über der Mitralklappe) sinkt inspiratorisch (INSP) und steigt expiratorisch (EXSP). Die gemessene Dezelerationszeit ist in dem hier gezeigten Beispiel mit 105 ms im Sinne einer schweren Compliance-Störung deutlich verkürzt. b Transmitrales Strömungsprofil über der Mitralklappe bei einer Patientin mit radiogener restriktiver Kardiomyopathie: nur minimale Atemvariabilität des frühdiastolischen Einstroms (E-Welle, mit Pfeilen markiert)

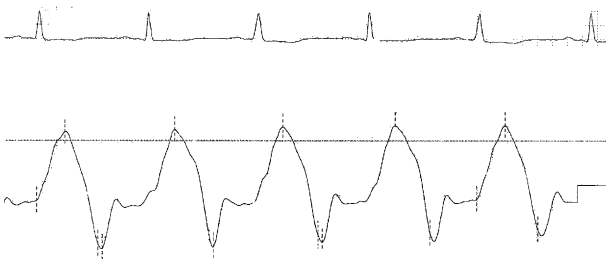
■ **Tab. 17.3.** Hämodynamik der konstriktiven Perikarditis im Vergleich zur restriktiven Kardiomyopathie

Drücke	Konstriktive Perikarditis	Restriktive Kardiomyopathie
Rechter Vorhof	>15 mmHg, y-Tal betont	<15 mmHg
Linker Vorhof	Angleichung an rechten Vorhof	10–20 mmHg (> rechter Vorhof)
Rechte Kammer	Frühdiaastolischer Druckabfall obligat	Frühdiaastolischer Druckabfall möglich
Rechte Kammer, diastolisch	>30% des systolischen Drucks	<30% des systolischen Drucks
Pulmonalarterie	<40 mmHg systolisch	>50 mmHg systolisch
Atemabhängigkeit	Meist vorhanden	Meist nicht vorhanden

■ **Tab. 17.4.** Evidenzgrade der Therapie bei Erkrankungen des Perikards

Erkrankungstyp	Therapeutische Maßnahme	Evidenzgrad
Akute Perikarditis	Therapie des Grundleidens, keine forcierte körperliche Belastung	
	NSAR Colchizin alleine oder in Kombination mit NSAR Steroide (nur bei Kollagenose, Autoimmunprozess, urämischer oder therapieresistenter Perikarditis, ggf. intraperikardial)	IB (Colchizin zugehörend:) IIa, B (Steroiden zugehörend:) II a, B
Perikarderguss	Punktion in Abhängigkeit von der hämodynamischen Beeinträchtigung	IA
	Bei rezidivierendem Erguss Perikardfensterung zu Pleura oder Peritoneum	IIb
	Bei rezidivierendem Erguss Verklebung des Perikards	IIb
Perikardtampnade	Perikardpunktion	IA
Pericarditis constrictiva	Perikardektomie, Dekortikation (operative Schwielenentfernung)	IB

NSAR nichtsteroidale Antiphlogistika.



■ **Abb. 17.10.** Typischer Herzkatheterbefund einer Pericarditis constrictiva mit »Dip-and-plateau«-Phänomenen

gestrebt wird. Die postoperative Letalität beträgt zwischen 6 und 12% (Bertog et al. 2004). Sie ist in hohem Maße abhängig von der Ätiologie der Konstriktion: Das postoperative 7-Jahres-Überleben in einer Serie der Cleveland-Clinic betrug bei Patienten mit idiopathischer Konstriktion 88%, gefolgt von post-chirurgischer (66%) und strahlenbedingter (27%) Konstriktion. Somit sollte bei Patienten nach Bestrahlung die Perikardektomie nur sehr zurückhaltend zum Einsatz kommen. Bei 15–30% der Patienten kommt es zu einem »low output syndrome« nach dem Eingriff. Prädiktive Faktoren für eine hohe Letalität oder ein Low output syndrome sind der Grad an körperlicher Belastbarkeit und das Ausmaß der Konstriktion, gemessen am rechtsatrialen Druck bzw. am rechtsventrikulären enddiastolischen Druck.

Nach erfolgreicher operativer Therapie erfahren 90% der Patienten eine Besserung der klinischen Symptomatik, während 50% beschwerdefrei werden (Tirilomis et al. 1994). Abhängig von den

sekundären Organschäden erfolgt die Rekonvaleszenz mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.

! Cave

Rezidive der konstriktiven Symptomatik sind häufig auf eine unzureichende Resektion des Perikards zurückzuführen und erfordern zumeist eine risikoreiche erneute operative Therapie.

Die Evidenzgrade der Therapie bei Erkrankungen des Perikards sind in ■ Tab. 17.4 zusammengestellt.

Literatur

- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL (1988) Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 11:1020–1030
- Babu L, Alegria JR, Oh JK et al. (2006) Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 47: 1489–1491
- Bertog SC, Thambidorei, SK, Parakh K et al (2004) Constrictive pericarditis: etiology and cause-specific survival after pericardectomy. *J Am Coll Cardiol* 43: 1445–1452
- Cameron J, Oesterle SN, Baldwin JC, Hancock EW (1987) The etiologic spectrum of constrictive pericarditis. *Am Heart J* 113:354–360
- Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Mookadam F, Chandrasekaran K, Tajik AJ, Khandheria BK (2009) Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 22: 24–33
- Eisenberg MJ, Oken K, Guerrero S et al. (1992) Prognostic value of echocardiography in hospitalized patients with pericardial effusion. *Am J Cardiol* 70: 934–939

- Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB (1974) Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. *Circulation* 50: 239–247
- Imazio M, Brucato A, Adler Y et al. (2007) Prognosis of idiopathic recurrent pericarditis as determined from previously published reports. *Am J Cardiol* 100: 1026–1028
- Imazio M, Cechi E, Demichelis B et al. (2007b) Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation* 115: 2739–2744
- Lange RA, Hillis LD (2004) Acute pericarditis. *N Engl J Med* 351: 2195–202
- Leya FS, Arab D, Joyal D et al. (2005) The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 45: 1900–1902
- Ling LH, Oh JK, Schaff HV et al. (1999) Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardectomy. *Circulation* 100: 1380–1386
- Maisch B, Seferović PM, Ristić AD et al. (2004) Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Executive summary. The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 25: 587–610
- Maksimovic K, Dill T, Severovic PM et al. (2006) Magnetic resonance imaging in pericardial disease. Indications and diagnostic value. *Herz* 31: 708–714
- Meyer TE, Sarelli P, Marcus RH et al. (1989) Mechanism underlying Kussmaul's sign in chronic constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 64: 1069–1072
- Newby LK, Ohman EM (2000) Troponins in pericarditis: implications for diagnosis and management of chest pains patients. *Eur Heart J* 21: 798–800
- Nishikawa Y, Roberts JP, Talcott MR et al. (1994) Accelerated myocardial relaxation in conscious dogs during acute tamponade. *Am J Physiol* 266: H1935–1943
- Oren RM, Grover-McKay M, Stanford W, Weiss RM (1993) Accurate preoperative diagnosis of pericardial constriction using cine computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 22: 832–838
- Pepi M, Muratori M (2006) Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *J Cardiovasc Med* 7: 533–544
- Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, Soler-Soler J (1985) Primary acute pericardial disease: a prospective series of 231 consecutive patients. *Am J Cardiol* 56: 623–630
- Rajiah P, Kanne J (2010) Computed tomography of the pericardium and pericardial disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 4: 3–18
- Rienmuller R, Gurgan M, Erdmann E et al. (1993) CT and MR evaluation of pericardial constriction: a new diagnostic and therapeutic concept. *J Thoracic Imaging* 8: 108
- Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Candell-Riera J (1987) Transient cardiac constriction: an unrecognized pattern of evolution in effusive acute idiopathic pericarditis. *Am J Cardiol* 59: 961–966
- Tirilomis T, Unverdorben S, Emde J von der (1994) Pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis: risks and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 8: 487–492
- Zayas R, Anguita M, Torres F et al. (1995) Incidence of specific etiology and role of methods for specific etiologic diagnosis of primary acute pericarditis. *Am J Cardiol* 75: 378–382

Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter

K. Brockmeier, U.C. Hoppe

- | | | | | | |
|------|---|-------|-------|---|-------|
| 18.1 | Ventrikelseptumdefekt (VSD) | – 406 | 18.8 | Transposition der großen Arterien | – 418 |
| 18.2 | Vorhofseptumdefekt (ASD) | – 408 | 18.9 | Funktionell univentrikuläre Herz-Kreislauf-Verhältnisse (sog. Fontan-Zirkulation) | – 421 |
| 18.3 | Valvuläre Pulmonalstenose | – 411 | 18.10 | Eisenmenger-Reaktion | – 423 |
| 18.4 | Persistierender Ductus arteriosus (PDA) | – 412 | | Internetadressen | – 424 |
| 18.5 | Aortenisthmusstenose (CoA) | – 413 | | Weiterführende Literatur | – 424 |
| 18.6 | Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD) | – 415 | | | |
| 18.7 | Fallot-Tetralogie | – 416 | | | |



Angeborene Herzfehler im Erwachsenenalter haben eine zunehmende Bedeutung für den internistisch kardiologisch tätigen Arzt. Dank eines ausgezeichneten Vorsorgeuntersuchungssystems im Kindesalter werden praktisch alle angeborenen Herzfehler frühzeitig diagnostiziert. Zahlenmäßig unerheblich bleibt eine verschwindend kleine Gruppe mit Migrationshintergrund oder in Randgruppen, die sich den vorgehaltenen Strukturen des Gesundheitssystems entzogen haben. Jüngsten Erhebungen zufolge, basierend auf den Daten des nationalen Registers des Kompetenznetzes für angeborene Herzfehler, finden sich bei 0,9 % aller Neugeborenen angeborene Herzfehler. Ausgehend von etwas weniger als 700.000 Neugeborenen/Jahr in Deutschland kommen damit bundesweit 6500-7000 Kinder mit angeborenen Herzfehlern zur Welt.

Die Sterbeziffern der angeborenen Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems sind seit 1980 um 70% zurückgegangen. 7000 Herzoperationen wurden in 2008, davon 1000 an Patienten über 17 Jahren, gezählt, im Gegensatz dazu 4800 Herzoperationen im Jahr 1990. Es wird davon ausgegangen, dass inzwischen 95% der Patienten mit angeborenem Herzfehler das 20. Lebensjahr erreichen.

Zurückzuführen sind die Verbesserungen der medizinischen Versorgung für Patienten mit angeborenen Herzfehlern auf die höhere Spezialisierung in den großen Herzzentren mit versierterer Herzchirurgie, Anästhesie, Intensivmedizin und immer besseren Ergebnissen der interventionellen Therapieverfahren im Herzkatheterlabor. Welchen Wert die heute wesentlich exaktere Pränataldiagnostik langfristig auf die Überlebenszahlen haben wird, ist derzeit noch nicht klar. Vorteile der vorgeburtlichen Diagnostik zeigen sich bei den komplexen Herzfehlern, den sog Ductus-abhängigen Vitien, bei denen die hohe präoperative Sterblichkeit und Morbidität gesenkt werden kann, weil in entsprechend spezialisierten Zentren der Verschluss des Ductus arteriosus medikamentös inhibiert und dann elektiv operiert oder kathetergestützt interventionell therapiert werden kann. Therapiert werden jedoch auch zunehmend komplexere Herzfehler,

beispielsweise solche mit ausschließlich palliativen Therapieoptionen.

Durch eine Vielzahl von Studien ist auch eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Kindesalter belegt. Hier wird eine flächendeckende Versorgung im Bundesgebiet mit etwa 270 Kinderkardiologen, davon 100 niedergelassene Kollegen, vorgehalten. Die jüngste Initiative der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie und der Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie stellt Weichen für eine qualifizierte Ausbildung von interdisziplinären Spezialisten für die Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern im Erwachsenenalter, so dass ein Zuwachs an ärztlicher Kompetenz und letztlich Lebensqualität für die Patientengruppe ab dem 18. Lebensjahr zu erwarten ist.

In diesem Beitrag wird der Schwerpunkt auf der Darstellung der Vitien liegen, wie sie sich dem internistisch tätigen Arzt präsentieren. Auf die Beschreibung der primären Manifestation der angeborenen Herzfehler kann verzichtet werden, weil sie Materie umfangreicher kinder-kardiologischer Literatur und Textbücher ist.

Typischerweise bieten angeborene Klappendysplasien und kleinere Septumdefekte oder kleinere Ductus in der Langzeitversorgung eher geringe Probleme und bedürfen daher nicht so dringend einer qualifizierten interdisziplinären Versorgung. Erfahrungen der Kardiologie erworbener Herzfehler sind aber nicht direkt auf Patienten mit angeborenen Herzfehlern übertragbar. Vitien aus dem Formenkreis der konotrunkalen Defekte wie z. B. Fallot-Tetralogie, »double outlet right ventricle«, Pulmonalatresie, Truncus arteriosus, die Transpositionen oder die Ebstein-Erkrankung, Lungenvenenfehlbildungen, vor allem jedoch die funktionell univentrikulären Herzen mit Langzeitpalliation, erfordern eine obligate Betreuung durch Spezialisten. Unterschätzt werden Aortenisthmusstenosen, die ebenfalls von Experten versorgt gehören, welche mit den modernen interventionellen Behandlungstechniken und den Möglichkeiten der Herzchirurgie vertraut sind und Patienten gegebenenfalls kausal therapieren, bevor der arterielle Hypertonus eine adäquate medikamentöse Therapie erfährt.

Neuigkeiten in der Langzeitbetreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern sind seit 2007 erheblich veränderte Richtlinien der Endokarditisprophylaxe. Nach den Vorgaben durch die *American Heart Association* und das *American College of Cardiology* hat auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie den Kreis der Patienten mit indizierter Endokarditisprophylaxe in ihren Richtlinien deutlich eingeschränkt. So wurde den potenziellen Nebenwirkungen einer Antibiotikabehandlung bei kleineren, hämodynamisch wenig bedeutsamen Shuntvitien, Rechnung getragen. Relevant bleiben für eine Endokarditisprophylaxe mit periinterventioneller Antibiotikatherapie im Wesentlichen Zustände bei zyanotischen Vitien im Stadium der Palliation, Verläufe nach Operationen, bei denen Fremdmaterial eingesetzt wird, Herzklappenimplantate und Implantate nach herzkathetergestützter Intervention bei Residualdefekten.

Da evidenzierte Daten für den Bereich der angeborenen Herzfehler praktisch nicht vorliegen, werden im Folgenden nur generell akzeptierte Empfehlungen, basierend auf Studien mit vergleichsweise kleineren Fallzahlen oder Kasuistiken, weitergegeben. Hilfreich für Therapieempfehlungen ist beispielsweise die Übersicht der *European Society of Cardiology*.

Patienten mit angeborenem Herzfehler und unbehandeltem »natürlichem Verlauf« bei hämodynamisch relevantem Ausgangsbefund sind im internistischen Krankengut zu Ausnahmen geworden. Ebenso nehmen die Zahlen wegen der für das Kinder- und Jugendalter so suffizienten und flächendeckenden Präventivmaßnahmen von Patienten mit ausschließlich über Palliativoperationen durchgeführter Behandlung bei prinzipiell chirurgisch korrigierbaren Vitien perspektivisch zu klinisch/statistisch irrelevanten Größenordnungen ab.

- Alle Patienten mit angeborenen Herzfehlern benötigen eine kompetente Langzeitbetreuung.

Aortenklappendysplasien sind zwar in der Gesamtheit führend, weil bikuspidale Aortenklappen oder »bikuspidalisierte« Aortenklappen das häufigste angeborene Vitium repräsentieren, werden aber als solches nicht oder eher seltener registriert. Patienten mit Ventrikelseptumdefekt, dem zweithäufigsten Vitium, stellen sich dem Internisten typischerweise als klinisch nicht (mehr) beeinträchtigt vor, weil die Defektgröße keinen bedeutsamen Shunt bedingt, der Residualbefund nach herzchirurgischem Eingriff typischerweise ebenfalls nur einen geringen Defektquerschnitt aufzeigt oder eine grenzwertige Volumenbelastung ohne klinische Symptome vorherrscht. Patienten mit Eisenmenger-Reaktion werden immer seltener, weil unbehandelte angeborene Herzfehler rare Ausnahmen sind. Neueren Untersuchungen zufolge haben einige Patienten mit Eisenmenger-Reaktion mit moderneren medikamentösen Therapieoptionen in Bezug auf ihre Lebensqualität bessere Optionen. Wegen der zunehmenden Akzeptanz und immer ermutigenderen mittelfristigen Ergebnissen in der Langzeitpalliation bei funktionell univentrikulären Herzen mit sog. Fontanzirkulation werden solche Patienten wegen der zu erwartenden Langzeitprobleme klinisch größere Bedeutsamkeit erlangen.

Schwangerschaften sind ein für einen (relativ geringen) Teil der Patienten problematisch. In den letzten Jahren haben auch Patientinnen mit komplexeren angeborenen Herzfehlern Kinder geboren. Erhebliche Probleme durch die Schwangerschaft haben Patientinnen mit eben solcher Fontanzirkulation, und dabei können für sie selbst und für das Ungeborene vital bedrohliche

Komplikationen auftreten, was die Schwangerschaftsbetreuung und Entbindung in entsprechend kompetenten Zentren zwingend macht. Kontraindiziert sind Schwangerschaften bei kritisch pulmonalem Hochdruck, pulmonaler arterieller Vaskulopathie, speziell nach Eisenmenger-Reaktion. Frauen mit angeborenen Herzfehlern tragen grundsätzlich ein deutlich höheres Risiko, Kinder mit angeborenen Herzfehlern zu haben. Detaillierte humangenetische Beratung und spezialisierte Pränataldiagnostik können Klärung schaffen und präventiv sein. Ein Schwangerschaftsabbruch wegen eines isolierten angeborenen Herzfehlers – wenn die Kindesmutter nicht durch die Schwangerschaft/Geburt bedroht ist – wird angesichts der deutlich verbesserten Überlebenschancen und Lebensqualität der Patienten mit angeborenen Herzfehlern heute ein Spezialist kaum mehr empfehlen.

18.1 Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Definition

Ein **Ventrikelseptumdefekt (VSD)** ist ein Defekt der Kammercheidewand mit Shunt, typischerweise von linksventrikulär nach rechtsventrikulär, darüber Kurzschlussverbindung der beiden Kreisläufe.

Ventrikelseptumdefekte (VSD) werden bei verschiedenen komplexen Herzfehlern als zusätzliche Komplikation gesehen, in diesem Kapitel wird ausschließlich der isolierte Ventrikelseptumdefekt behandelt.

Der Kardiologe wird in den deutschsprachigen Ländern heutzutage typischerweise nur kleine bis grenzwertig hämodynamisch belastende (restriktive) Defekte in der Kammercheidewand diagnostizieren, entweder Defekte, die im Kindes- und Jugendalter als nicht relevant eingestuft wurden, oder Residualbefunde nach Operation oder auch Katheterintervention. Der systolische Geräuschbefund führt bis auf seltene Ausnahmen zur Diagnose. Große Defekte bedingen im Kindesalter eine pulmonaler arterielle Vaskulopathie, die eine Eisenmenger-Reaktion verursacht. Eisenmenger-Reaktionen sind bei Kindern und Jugendlichen in den letzten beiden Jahrzehnten in den oben genannten Ländern Raritäten geworden.

Die häufigste Lokalisation des Ventrikelseptumdefektes ist (prinzipiell überall) im muskulären Anteil des Septums (von denen ein Großteil sich spontan im Kindesalter verschließt) zu finden, die zweithäufigste im perimembranösen Septum und selten supracrystal (»doubly committed subarterial«) gelegen.

Relevante Ventrikelseptumdefekte verursachen eine Druck- und Volumenbelastung der Lungengefäße, darüber hinaus eine Volumenbelastung des linken Vorhofs und letztlich auch des linken Ventrikels. Determinanten des Krankheitsgeschehens sind Defektgröße und die Widerstandsverhältnisse in den beiden Kreisläufen.

Die im Erwachsenenalter gesehenen Defekte sind restriktiv wegen eines rechtsventrikulären Drucks niedriger als linksventrikulär. (Zu nichtrestriktiven Ventrikelseptumdefekten und entsprechender pulmonaler arterieller Vaskulopathie ► Abschn. 18.10 »Eisenmenger-Reaktion«).

Ventrikelseptumdefekte werden mit einer Prävalenz von 15–20% als zweithäufigster angeborener Herzfehler angetroffen. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen.

18.1 · Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Symptome und Beschwerden werden von der Defektgröße und den pulmonalen Perfusionswiderstandsverhältnissen bestimmt. Erwachsene mit kleinem VSD sind asymptomatisch. Bei mittelgroßen VSD entwickeln sich Belastungsdyspnoe, rezidivierende bronchopulmonale Infekte, Arrhythmien oder Herzinsuffizienz. Patienten mit Eisenmenger-VSD sind zyanotisch und leiden unter einer erheblichen Leistungseinschränkung mit Belastungs- und Ruhedyspnoe. Komplikationen sind Rechtsherzinsuffizienz, Hämoptysen, Synkopen und Hirnabszesse.

Das systolische Herzgeräusch ist Leitsymptom. Durch den linksventrikulär-rechtsventrikulären Druckgradienten werden im Defekt hohe Flussgeschwindigkeiten erreicht.

Primär sind Patienten mit Ventrikelseptumdefekt azyanotisch. Zyanose manifestiert sich bei Entwicklung einer pulmonalarteriellen Vaskulopathie.

EKG. Das EKG ist wenig spezifisch. Erst mittelgroße Defekte bedingen eine linksatriale und linksventrikuläre Volumenbelastung. Beim pulmonalen Hochdruck werden Zeichen der Rechterherzbelastung gesehen. Postoperativ besteht oft ein kompletter Rechtsschenkelblock.

Röntgen. Grenzwertig große Defekte zeigen nur eine unwesentliche Mediastinalverbreiterung und entsprechend ausgeprägte Gefäßzeichnungsvermehrung. Nach einer Eisenmenger-Reaktion ist die periphere Lungengefäßzeichnung rarefiziert (Kalibersprung zur Peripherie, Gefäßabbrüche).

Echokardiographie. Die Echokardiographie ist diagnostisch. Bei Intention, den Defekt zu verschließen, ist eine transösophageale Echokardiographie erforderlich.

Herzkatheter. Herzkatheterindikation besteht bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie, zur Abklärung einer koronaren Herzerkrankung und zum interventionellen Verschluss. Beim Vorliegen eines pulmonalen Hochdrucks ist eine standardisierte Testung des Ansprechens auf Dilatanzien indiziert (■ Abb. 18.1).

Eisenmenger-Reaktionen sind selten geworden. Hämodynamisch bedeutsame Defekte bedingen eine Eisenmenger-Reaktion zum Ende des 2. oder zu Beginn des 3. Lebensjahrzehnts. Ein direkter Zusammenhang mit der Defektgröße ist nicht immer erkennbar.

Durch Lagebeziehung einzelner Defekte zur Aortenklappe kann sich eine Aortenklappeninsuffizienz entwickeln.

Endokarditis wird bei Ventrikelseptumdefekten gesehen (die generelle Endokarditisprophylaxe wird jedoch nicht mehr empfohlen).

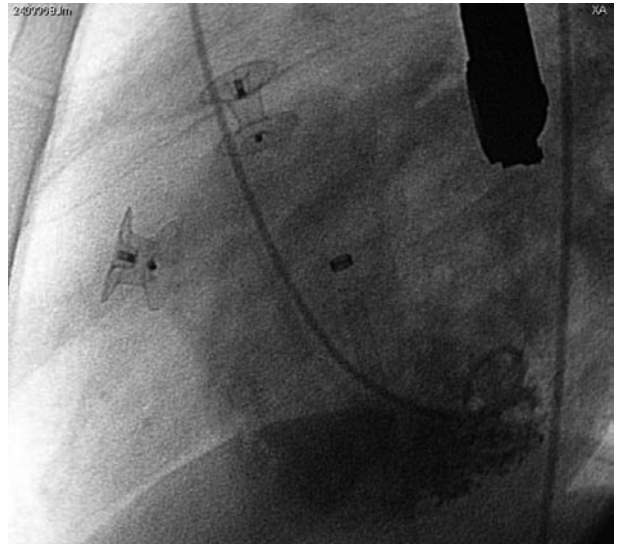
Behandlungsindikationen

Hämodynamisch nicht relevante Defekte sollten nicht verschlossen werden. Die Endokarditisprophylaxe wird nicht mehr empfohlen, außer bei Residualbefunden nach interventionellem Device-Verschluss. Jeder hämodynamisch relevante und/oder symptomatische VSD sollte verschlossen werden.

Bei linksseitiger (beidseitiger) Kavitätenvergrößerung ist von einer Volumenbelastung auszugehen.

Eine Aortenklappeninsuffizienz kann bei Progredienz eine Indikation zum Defektverschluss darstellen, auch wenn der Defekt nicht von hämodynamisch bedeutsamer Größe ist.

Der Verschluss ist nicht indiziert, wenn der pulmonalarterielle Druck zwei Drittel des Systemdrucks erreicht hat. Gegeben-



■ **Abb. 18.1.** Röntgendokumentation im Herzkatheterlabor: 2 Okkluder (Amplatzer) im interventrikulären Septum

falls ist ein Verschluss möglich, wenn ein Ansprechen auf pulmonalarterielle Vasodilanzien nachgewiesen wurde.

Interventionelle Behandlung

Seit den 1990er-Jahren sind Verfahren zum interventionellen Ventrikelseptumdefektverschluss verfügbar und werden bei adulten Patienten zunehmend als Behandlung der ersten Wahl eingestuft. Derzeit werden zwei Amplatzer-Okkluder-Systeme und vereinzelt auch Spiralsysteme im Herzkatheterlabor eingesetzt.

Nach Vermessung mittels transösophagealer Echokardiographie wird die Implantation im Katheterlabor unter Durchleuchtung und Ultraschallkontrolle vorgenommen.

Die Erfahrungen liegen quantitativ deutlich hinter den interventionell durchgeführten Vorhofseptumdefektverschlüssen.

- Von inguinal wird über einen venösen und einen arteriellen Zugang eine venoarterielle Kontinuität mit Hilfe eines langen Wechseldrahtes durch den Defekt hindurch etabliert, nachdem der Defekt von linksventrikulär sondiert wurde und mittels Fangschleife in der Pulmonalarterie bzw. in der oberen Hohlvene angeschlossen und vorsichtig nach inguinal herausgezogen wurde. Den Defekt von rechtsventrikulär direkt zu sondieren, gelingt wegen der ausgeprägten Trabekularisierung des rechtsventrikulären Myokards nicht oder nur mit meist höherem zeitlichen Aufwand.

Die primären Verschlussraten sind hoch. Bleiben residuelle Shunts, wird fast regelhaft eine Hämolyse nachgewiesen. Bei residuellen Shunts ist eine Endokarditisprophylaxe indiziert.

Perimembranöse Defekte können nach Device-Verschluss einen AV-Block III aufweisen.

Umfassende Daten über Kosten-Nutzen-Relation, Morbidität, Langzeitverläufe (Einbau von Fremdmaterial [Nitinol], potenzielle Gefahren der Materialermüdung, Dislokationen, Thrombenbildung, Rhythmusstörungen) stehen noch aus.

Chirurgische Behandlung

Der chirurgische Verschluss erfolgt unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am offenen Herzen mittels Direktnaht oder durch

Patchverschluss. Zur Vermeidung einer Ventrikulotomie erfolgt der Eingriff präferenziell transtrikuspidal vom rechten Vorhof aus. In einzelnen Zentren können Hybridverfahren angeboten werden, vorzugsweise wenn im Operationssaal gleichzeitig die Möglichkeiten der Herzkatheterdiagnostik vorgehalten werden können.

Bei Patienten mit Eisenmenger-Reaktion ist die Herz-Lungen-Transplantation oder die Lungentransplantation mit gleichzeitigem Defektverschluss zu erwägen.

Nach dem erfolgreichen Verschluss eines isolierten VSD ist die Lebensqualität nicht eingeschränkt.

Die meisten Patienten sind asymptomatisch. Probleme haben Patienten, die in höherem Lebensalter operiert wurden, bei denen präoperativ eine pulmonale Hypertonie, eine Störung der Ventrikelfunktion oder multiple Ventrikelseptumdefekte bestanden.

In seltenen Fällen treten progrediente Überleitungsstörungen bis zum totalen AV-Block (<2%) auf. Ventrikuläre Arrhythmien finden sich bei Patienten, die in höherem Alter operiert wurden, und können in Einzelfällen zum plötzlichen Herztod führen.

Eine präoperativ bestehende pulmonale Hypertonie kann sich zurückbilden, bei älteren Patienten sind progrediente Befunde beschrieben.

Bei erhöhtem pulmonalarteriellen Druck oder Herzrhythmusstörungen sind mindestens einjährige Kontrollintervalle empfehlenswert.

Das Endokarditisrisiko wird nach den neuen Richtlinien als gering eingestuft. Sechs Monate nach »Schirmchenverschluss« wird generell die Endokarditisprophylaxe empfohlen. Patienten mit Rest-Shunt nach Schirmchenverschluss haben ein lebenslang erhöhtes Endokarditisrisiko.

Reise- oder Sportaktivitäten sind nicht eingeschränkt – mit Ausnahmen jedoch bei bedeutsamen Residualbefunden.

18.2 Vorhofseptumdefekt (ASD)

Definition

Beim **Vorhofseptumdefekt ASD** besteht eine Kommunikation der beiden Vorhöfe mit Shunt – typischerweise von linksatrial nach rechtsatrial.

Die häufigste Lokalisation des Vorhofseptumdefektes ist relativ zentral in der Fossa ovalis, damit als Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp bezeichnet. Der Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp ist dem wesentlich selteneren Krankheitsbild des atrioventrikulären Defektes bzw. AV-Kanal zuzuordnen. Etwa 70% der Defekte sind in der Fossa ovalis lokalisiert, 10% der Vorhofseptumdefekte liegen im Bereich der Einmündung der oberen Hohlvene und sind mit Fehlmündungen der rechtsseitigen Lungenvenen assoziiert (oberer Sinus venosus Defekt). Selten sind Defekte vom unteren Sinus venosus, dem Sinus coronarius Typ.

Pathophysiologie

Defekte in der Vorhofscheidewand führen zu einer Volumenbelastung der rechtsseitigen Kavitäten. Der Obligat von linksatrial nach rechtsatriale Shunt wird durch die diastolischen Füllungseigenschaften des rechten Ventrikels bestimmt. Hauptdeterminante des Shuntvolumens ist die Größe des Defektes im Vorhof-

septum. Durch das erhöhte Volumen kommt es zu einer relativen Stenose der Trikuspidal- und Pulmonalklappe (welche die Auskultationsbefunde bedingen). Angeborene oder erworbene Compliancestörungen des rechten Ventrikels können zur Minderung des Shuntvolumens führen und bieten das Potenzial für eine Shuntumkehr auf Vorhofebene. Eine pulmonalarterielle Widerstandserhöhung mit konsekutiver Druckbelastung des rechten Herzens resultiert später durch eine sekundäre Vaskulopathie.

- Die Eisenmenger-Reaktion beim Vorhofseptumdefekt ist viel seltener als bei Defekten auf Ventrikel- oder auf Ebene der großen Arterien.

Vorhofseptumdefekte sind die am häufigsten erst im Erwachsenenalter diagnostizierten angeborenen Herzfehler. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen. Familiäre Häufungen sind beschrieben.

Typisch für Vorhofseptumdefekte ist die relativ spät einsetzende, subjektive Beeinträchtigung der Patienten, ein Umstand, welcher die gelegentlich sehr späte Diagnosestellung erklärt. Häufigere Atemwegsinfektionen, eingeschränkte Belastbarkeit und Palpitationen sind Leitsymptome – je größer die Volumenbelastung, desto früher die einsetzenden Symptome.

Herzgeräusche. Diese sind in der Regel nicht sehr ausgeprägt. Das Geräusch entsteht nicht am Defekt im Vorhofseptum: hier entstehen praktisch keine Turbulenzen. Das auskultierbare **Systolikum** entspricht einer relativen Pulmonalstenose, die durch die Volumenbelastung bei gegebenem Querschnitt der Pulmonalarterie vorwiegend auf Höhe des Klappenrings verursacht wird. Gelegentlich wird ein Diastolikum bei relativer Trikuspidalklappenenge auskultiert. Durch die Volumenbelastung kommt es zu einem zeitlich nach hinten versetzten Pulmonalklappenschluss, der das typische Muster eines **weit gespaltene** (nicht mehr atemabhängig variierenden) **zweiten Herztons** bietet.

EKG. 80% der Patienten zeigen eine rechtsventrikuläre Leitungsverzögerung in den Brustwandableitungen. Das EKG dient primär der Rhythmusanalyse. Atriale Tachykardien, wie Vorhofflattern und Vorhofflimmern, werden bei Patienten mit jahrzehntelanger rechtseitiger Volumenbelastung zum Kernproblem mit hoher Morbidität. 20% der nicht behandelten Patienten zeigen nach dem 40. Lebensjahr Vorhofflattern/Vorhofflimmern.

Der überdrehte Linksagetyptyp ist hinweisend auf einen Primumdefekt bei Atrioventrikulardefekt mit überwiegend atrialem Anteil.

Ein im Röntgenbild vergrößert erscheinender Mediastinalschatten, eine vermehrte Lungengefäßzeichnung, ohne lautes Herzgeräusch, ist hinweisend für einen Vorhofseptumdefekt mit bedeutsamen Shunt.

Ein im transthorakalen Echokardiogramm vergrößerter rechter Ventrikel ist bis zum Gegenbeweis verdächtig auf einen bedeutsamen Vorhofseptumdefekt. Paradoxe Septumbewegung verstärkt den Verdacht auf rechtsseitige Volumenbelastung. Findet sich kein Defekt in der Vorhofscheidewand, ist angiographisch eine partielle Lungenvenenfehlmündung auszuschließen.

Röntgen. Das Thoraxbild zeigt bei bedeutsamen Shunts eine moderate Verbreiterung der rechten Seite sowie eine prominente Pulmonalarterie – die dilatierte linke Pulmonalarterie ist randbildend im linken Mediastinum. Bei 30% der Patienten wird eine vermehrte Lungengefäßzeichnung diagnostiziert.

Echokardiographie. Die Echokardiographie ist diagnostisch – im Erwachsenenalter ist die transösophageale Echokardiographie zur Diagnosestellung sinnvoll. Bei der transösophagealen Ultraschalldiagnostik kann die Defektgröße und Lagebeziehung exakt determiniert werden.

Dopplerechokardiographisch können die Shuntverhältnisse im Vorhofseptum, über Regurgitation an Pulmonal- und Trikuspidalklappe die pulmonalarteriellen Druckverhältnisse abgeschätzt werden.

Magnetresonanztomographie. Als für die meisten Patienten wesentlich akzeptabler im Vergleich zur transösophagealen Echokardiographie kann die MR-Diagnostik zur exakten Untersuchung des Vorhofseptums herangezogen werden. Größe und Lage des Defektes können suffizient bestimmt und damit die Chancen für einen erfolgreichen kathetergestützten Therapieansatz beurteilt werden. Auch die Pulmonalvenenkonnektion kann exakt determiniert werden. Ohne Kontraindikationen für die MR-Diagnostik ist wegen der Strahlenbelastung die CT-Diagnostik nicht indiziert.

Praktisches Vorgehen

Beim Verdacht auf Volumenbelastung der rechtsseitigen Kavitäten wird im Herzkatheterlabor die transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Zeigt sich ein für den interventionellen Verschluss geeigneter Defekt, wird eine komplette hämodynamische Herzkatheteruntersuchung abgeschlossen und gegebenenfalls der Defekt temporär mittels Ballon okkludiert. Bleiben die dabei erhobenen enddiastolischen linksventrikulären Druckwerte in der Norm, wird der Defekt mit einem geeigneten Device interventionell verschlossen. Bei Anstieg des enddiastolischen LV-Drucks kann der Defekt zweizeitig mit Hilfe eines fenestrierten Devices verschlossen werden (selten).

In <10% der Fälle findet sich ein hochsitzender Vorhofseptumdefekt. Hier sind Fehlmündungen von Lungenvenen, isoliert aus dem rechten Oberfeld oder seltener mehrerer Lungenvenen typisch. Diese Defekte werden immer vom Herzchirurgen zu korrigieren sein.

Herzkatheter. Die Herzkatheteruntersuchung dient zur Bestimmung des Shunts und des Lungengefäßwiderstandes. Eine Katheterindikation besteht beim Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie, zur Abklärung assoziierter Anomalien oder einer koronaren Herzerkrankung. In den meisten Fällen wird heute im Herzkatheterlabor der Vorhofseptumdefekt interventionell verschlossen (■ Abb. 18.2).

Ein erhöhter Lungenperfusionswiderstand ist beim Vorhofseptumdefekt selten. Eine pulmonale Hypertonie findet sich nach dem 40. Lebensjahr bei >30% aller Betroffenen mit relevantem Defekt.

Bei nichtoperierten Patienten sind pulmonalarterielle Vasculopathie, Rechtsherzversagen, Vorhoffarrhythmien, paradoxe Hirnembolien, Lungenembolien, Hirnabszesse sowie – in seltenen Fällen – Endokarditiden Todesursachen.

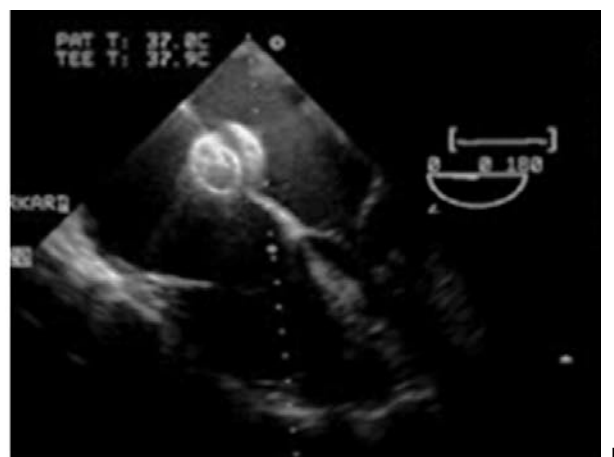
Behandlungsindikationen

Nur Defekte mit Volumenbelastung stellen eine Behandlungsindikation. Die im Echokardiogramm messbare Kavitätenvergrößerung mit oder ohne paradoxe Septumbewegung ist Ausdruck der Volumenbelastung. Shuntberechnungen im Herzkatheterlabor haben für die klinischen Entscheidungen zur Behandlung erheblich an Bedeutung verloren. Behandlungsziel ist die Verhinderung der pulmonalarteriellen Vasculopathie und der atrialen Herzrhythmusstörungen. Kleine Defekte sind in Bezug auf das Risiko von paradoxen Embolien eine relative Indikation (s. S. ■, Diskussion bei offenem Foramen ovale). Erwähnt sei die gelegentlich zitierte Shuntumkehr mit Potenzial für paradoxe Embolien in der Schwangerschaft.

Weil die interventionellen Verschlussstechniken eine so große Akzeptanz erfahren haben (Follow-up seit Ende der 1990-er Jahre), werden zunehmend auch kleinere Defekte verschlossen.

Einzelne Arbeiten verweisen auf positive Effekte des Vorhofseptumdefektverschlusses auch bei Personen über 40 Jahren.

Patienten mit Perfusionswiderständen von $>7 \text{ WE} \times \text{m}^2$ sind Risikopatienten genauso wie Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. In diesem Kollektiv ist die sorgfältige Testung durch ein ausgewiesenes Expertenteam angeraten. Gegebenenfalls ist der Verschluss des »Überlaufventils« kontraindiziert. Die Lungenbiopsie ist quasi verlassen worden.



■ **Abb. 18.2.** Transösophageales Bild eines Vorhofseptumdefektes vom Sekundumtyp: Hier nach Verschluss mit einem Amplatzer-Okkluder

Die kausale Behandlung eines ASD II kann prinzipiell chirurgisch oder interventionell vorgenommen werden. Die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung haben einen Follow-up von etwa 50 Jahren, die meisten »Schirmchen« von 10–15 Jahren. Wegen der Notwendigkeit des Eingriffs am offenen Herzen mit Herz-Lungen-Bypass hat die interventionelle Therapie für den Verschluss von Defekten in der Fossa ovalis erdrutschartig zugenommen, so dass die ursprüngliche Einsteigeroperation für den jungen Herzchirurgen zur Ausnahme wird.

Der Verschluss eines hämodynamisch bedeutsamen Defektes ist in jedem Alter möglich – chirurgisch und in den meisten Fällen auch interventionell (70–80%). Die meisten Defekte werden heute im Kindesalter, im Alter zwischen 2 und 4 Jahren verschlossen.

Interventionelle Behandlung

Seit den 1970-er Jahren sind Verfahren zum interventionellen ASD-Verschluss verfügbar und werden seit 10–15 Jahren zunehmend öfter als Behandlung der ersten Wahl eingestuft. Einige Systeme sind in den letzten Jahren deutlich verbessert, andere wegen geringer Effizienz, komplizierter Implantationstechnik oder Komplikationen aus dem Handel genommen worden. Derzeit finden v. a. Amplatzer-Okkluder (AGA), STARflex (NMT) oder das HELEX-Device (GORE) verbreitete Anwendung. Die Behandlungen werden vereinzelt bereits in einem ambulanten bzw. teilstationären Setting durchgeführt.

Nach exakter Vermessung mittels transösophagealer Echokardiographie wird die Implantation im Katheterlabor unter Durchleuchtung und Ultraschallkontrolle vorgenommen. Weltweit sind weit über 30.000 Defekte mittels »Schirmchen« verschlossen worden.

- 50-jährige Patienten könnten nach technisch sicher durchgeführter Katheterintervention mit verschlossenem Vorhofseptumdefekt nachts mit Prälungenödemsymptomatik die Intensivstation belegen, weil die linksventrikuläre Funktion überschätzt wurde. Immerhin hatte hier der rechte Ventrikel 50 Jahre lang möglicherweise nicht unerhebliche Volumina dem linken Ventrikel »abgenommen«.

Die primäre Verschlussrate bei Defekten der Fossa ovalis ist hoch, vergleichbar mit den Ergebnissen der Herzchirurgie. Nicht geeignet für die interventionelle Behandlung im Katheterlabor sind Vorhofseptumdefekte vom Primum-, Sinus-venosus- oder Koronar-sinustyp.

Umfassende Daten über Kosten-Nutzen-Relation, Morbidität, Langzeitverläufe (Einbau von Fremdmaterial [Nitinol], potenzielle Gefahren der Materialermüdung, Dislokationen, Thrombenbildung, Rhythmusstörungen) stehen noch aus.

Patienten mit narbenassoziierten atrialen Tachykardien (Vorhofflattern) sollten einer kathetergestützten Ablationsbehandlung zugeführt werden. Moderne 3-D-Mapping-Systeme bieten die Chance, Serien von Ablationsorten zu isolierenden Linien zu formen und damit kausal den Reentrymechanismus zu therapieren.

Chirurgische Behandlung

Herzchirurgie erfolgt am offenen Herzen mit Herz-Lungen-Bypass. Der Verschluss gelingt durch Direktnaht oder mittels Patchtechnik (Perikard, Teflon, Dacron, Gore-Tex) über eine mediane Sternotomie oder (aus kosmetischen Gründen) eine laterale oder axilläre Thorakotomie.

Bei Sinus-venosus-Defekten mit partieller Lungenvenenfehl-mündung wird durch das Einbringen des Patchmaterials der ASD so verschlossen, dass die fehlmündende Lungenvene in den linken Vorhof drainieren kann.

Bei präexistenten Rhythmusstörungen in Form von Vorhofflimmern oder -flattern sollte eine ergänzende Maze-Operation oder eine Radiofrequenz- bzw. Kryoablation erwogen werden.

Für Patienten mit obstruktiver Lungengefäßerkrankung, deren Hämodynamik einen Verschluss nicht mehr zulässt (Eisenmenger-Reaktion), besteht als Ultima Ratio die Möglichkeit einer Herz-Lungen-Transplantation oder einer Lungentransplantation mit gleichzeitigem Verschluss des ASD.

Die Operationsletalität liegt in älteren Studien beim unkomplizierten Vorhofseptumdefekt in den ersten beiden Lebensjahrzehnten <1%, kann aber im 3. Jahrzehnt bis zu 3% und im 6. Jahrzehnt bis zu 7,5% steigen. Risikofaktoren für die höhere Letalität bei Erwachsenen sind Alter, ein nicht adäquat entwickelter linker Ventrikel (verminderte Compliance), ein erhöhter Lungengefäßwiderstand, Vorhoffarrhythmien sowie eine präoperativ bestehende Herzinsuffizienz.

Postoperativ oder postinterventionell zeigt sich überwiegend kurz- bis mittelfristig ein Rückgang der Beschwerden und Symptome. Einzelne Patienten entwickeln postoperativ einen serösen Perikarderguss (bis hin zur Tamponade) im Zuge des ätiologisch nicht vollständig geklärten Postperikardiotomiesyndroms.

Die Langzeitüberlebensraten von Patienten, die vor dem 25. Lebensjahr operiert wurden, sind nicht wesentlich von gesunden Kontrollgruppen zu unterscheiden. Zerebrale Insulte, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern traten vermehrt nach Operationen im höheren Lebensalter und bei erhöhtem systolischen Pulmonalarteriendruck auf. Bei bis zu 80% der im Erwachsenenalter behandelten Patienten werden noch jahrelang im EKG, Röntgenbild und Echokardiogramm Rechtsherzbelastung, systolische und diastolische rechtsventrikuläre Funktionsstörungen, abnormale Bewegungsmuster des Kammerseptums, Störungen der linksventrikulären Funktion nachgewiesen. Ungeklärt bleibt, ob asymptotische Erwachsene von einem Defektverschluss profitieren.

Bei atrialen Tachykardien, erhöhtem pulmonalarteriellen Druck sind mindestens einjährige Kontrollintervalle empfehlenswert. Nach erfolgreichem Verschluss kann im Langzeitverlauf der Lungengefäßwiderstand sinken (überwiegend), unverändert persistieren oder ansteigen. Präoperativ existierende Arrhythmien persistieren häufig.

Vorhofflimmern/-flattern kann postoperativ/postinterventionell sich primär manifestieren mit einer assoziierten hohen Morbidität und Mortalität. Relevante postoperative Residualbefunde sind Re-/Rest-Shunts auf Vorhofebene, Obstruktionen umgeleiteter Pulmonal- oder Hohlvenen.

Das Endokarditisrisiko wird als gering eingestuft. Sechs Monate nach Schirmchenverschluss wird generell die Endokarditisprophylaxe empfohlen. Patienten mit Rest-Shunt nach Schirmchenverschluss haben ein lebenslang erhöhtes Endokarditisrisiko.

Reise- oder Sportaktivitäten sind nicht eingeschränkt. Je nach (Residual-)Befunden können sich im Individualfall Auflagen ergeben.

Foramen ovale. Das offene Foramen ovale ist eine Variante der biologischen Norm. Aus Berichten von Rechtsmedizinern und Pathologen kann gefolgert werden, dass bis zu einem Viertel aller

Individuen einen sondierbaren Defekt in der Fossa ovalis haben dürften. Bei etwa 15% der Patienten, welche in größeren Zentren mit unterschiedlichen Indikationen untersucht wurden, konnte transösophageal mittels Farbdoppler oder Echokonstrast ein Shunt über das Foramen ovale im Ultraschall nachgewiesen werden. Der Krankheitswert dieses Befundes ist eher gering. Bei Patienten mit einer Apoplex- oder TIA Anamnese und nachweisbarem Rechts-Links-Shunt wird ein Zusammenhang zwischen einem offenen Foramen ovale und paradoxen Embolien postuliert. Bei gleichzeitiger Anlage eines Aneurysmas des Vorhofseptums kann es zur Blindsackformation kommen, welcher Thromben aufnehmen kann, in solchen Kollektiven war das Embolisationsrisiko deutlich erhöht. Die Datenlage bezüglich oben genannter Kausalzusammenhänge ist bislang jedoch nicht eindeutig.

Einen klinisch kardialen Untersuchungsbefund gibt es beim offenen Foramen ovale nicht: kein Herzgeräusch, keine im Muster veränderten Herztöne. Moderne Ultraschallgeräte lassen eine sichere Darstellung des Foramen ovale bis maximal im Teenageralter von transthorakal/subkostal zu, danach ist die transösophageale Echokardiographie obligat. Für einen paradoxen Shunt auf Vorhofebene sind normal keine Voraussetzungen gegeben. Dazu bedarf es eines pathologischen rechtsventrikulären diastolischen Flussverhaltens und/oder abnorm erhöhter zentralvenös/rechtatrialer Druckverhältnisse (Gerätetauchen).

Bei Indikation zur Behandlung kann mit vertretbarem Einsatz der Defekt interventionell im Herzkatheterlabor verschlossen werden. In zwei Studien wird derzeit der Therapieeffekt von Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung gegenüber dem Device-Verschluss untersucht. Der Verschluss des Foramen ovale mit Bypass-Chirurgie am offenen Herzen verliert an Bedeutung.

Richtlinien der Neurologie zur Sekundärprävention zerebraler ischämischer Ereignisse bei nachgewiesenem Foramen ovale. Neurologen verabreichen nach erstem Ereignis bei nachgewiesenem offenem Foramen ovale ASS. Kommt es zu einem Rezidiv unter ASS oder besteht ein PFO mit Vorhofseptumaneurysma, erfolgt eine orale Antikoagulation mit INR-Zielbereich von 2,0-3,0 (für mindestens 2 Jahre). Kommt es zu einem weiteren Rezidiv oder bestehen Kontraindikationen für eine orale Antikoagulation, wird ein interventioneller Verschluss des Foramen ovale empfohlen.

18.3 Valvuläre Pulmonalstenose

Definition

Bei der **valvulären Pulmonalstenose** handelt es sich um eine angeborene Pulmonalklappendysplasie mit Obstruktion des konsekutiv hypertrophen rechten Ventrikels.

Bei der valvulären Pulmonalstenose ist eine vollständige Öffnung nicht möglich, weil die Klappenanlage dysplastisch ist. Monokuspidale, häufig aber bikuspidale oder bikuspidalisierte Anlagen (sehr selten quadricuspidale) können auch Regurgitationen verursachen.

Pathologische Anatomie

Typisch ist eine Fusion der Kommissuren, was zu einer Arretierung der Klappe in Systole führt. Der Abstrom über die Klappe

ist dann meist exzentrisch. Besonders ungünstige Klappenanlagen zeigen myxomatöse Dysplasien. Auf seltene periphere Pulmonalstenosen wird in diesem Zusammenhang nicht eingegangen (► Abschn. 18.17 »Fallotscher Tetralogie«)

Pathophysiologie

Die Obstruktion führt zu Druckbelastung und rechtsventrikulärer Hypertrophie. In der Pulmonalarterie zeigt sich jetbedingt eine poststenotische Dilatation. Die rechtsventrikuläre Hypertrophie kann einen irreversiblen Umbau des Kammermyokards zur Folge haben, was irreversible diastolische und systolische Funktionsstörungen bedingen kann.

Valvuläre Pulmonalstenosen haben eine Prävalenz von etwa 10% aller angeborenen Herzfehler. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen.

Die meisten Patienten sind nach Valvuloplastie symptomfrei. Das klinische Bild wird vom Schweregrad der Obstruktion und von den Residualbefunden nach interventioneller Dilatation oder chirurgischer Behandlung bestimmt. Der Grad der Stenose limitiert das Herzminutenvolumen. Mittlere bis schwere Stenosen (Druckgradient >50 mmHg) können zu eingeschränkter Belastbarkeit mit Dyspnoe und Herzinsuffizienz mit Brustschmerz oder Präsynkopen/Synkopen führen. Bedeutsame Klappeninsuffizienzen bedingen Rechtsherzversagen mit Gefügedilatation, Ödemen, Arrhythmien oder plötzlichem Herztod.

Das systolische Herzgeräusch am oberen Sternalrand links ist Leitsymptom: Je langanhaltender das Diastolikum, desto ausgeprägter die Klappeninsuffizienz. Der Patient zeigt keine Zyanose, außer bei einem bedeutsamen Scheidewanddefekt atrial oder ventrikulär.

EKG. Zeichen der rechtsventrikulären Ventrikelhypertrophie findet sich nur bei mittelschweren und schweren Stenosen.

Echokardiographie. Die Echokardiographie ist diagnostisch. Klappendysplasie, Ventrikelhypertrophie und Gradienten können quantifiziert, der Grad der Klappenregurgitation semiquantitativ abgeschätzt werden.

Herzkatheter. Die Herzkatheteruntersuchung dient der Ballonvalvuloplastie und zur Diagnose einer möglichen koronaren Herzerkrankung.

Jeder Patient kann heute behandelt werden. Spontanverläufe gibt es nur bei geringgradigen Stenosen. Die Lebenserwartung ist gut – wahrscheinlich nicht beeinträchtigt. Einschränkungen der Lebensqualität hängen vom Schweregrad der Stenose ab. Stenosen können im Verlauf zunehmen, typisch ist der im Langzeitverlauf wenig veränderte Gradient.

Behandlungsindikationen. Indikation zur Behandlung besteht bei Patienten mit einem maximalen Ruhegradienten von >50 mmHg.

Interventionelle Behandlung. Die kathetergestützte Ballondilatation ist Therapie der Wahl. Historisch wurden Klappen mit zum Teil weniger geeigneten Ballons behandelt. Die Langzeitergebnisse sind bei adäquat durchgeführter Therapie gut. Patienten mit ungünstiger Morphologie sowie schwerer Dysplasie und bedeutsamer Regurgitation an der Pulmonalklappe müssen chirurgisch versorgt werden.

Chirurgische Behandlung

Bei valvulären Stenosen mit dysplastischer Klappenanlage kann eine offene Valvulotomie, meist jedoch Klappenersatz mit mechanischer Klappe, Bioprothese, Homograft oder klappentra-gendes Konduit erforderlich sein. Fast alle Patienten erhalten vor der herzchirurgischen Therapie (mindestens) einen Dilatations-versuch im Herzkatheterlabor als mögliche Alternative. Patienten mit Noonan-Syndrom und Pulmonalklappenstenose müssen in der Regel chirurgisch versorgt werden.

Die Langzeitergebnisse nach frühzeitiger Ballonvalvuloplastie oder Operation sind gut, bei großem Potenzial für eine Normalisierung des rechtsventrikulären Myokards. Weniger als 5% der Patienten werden reoperiert. Je später eine bedeutsame Ste-nose behandelt wird, desto wahrscheinlicher eine dauerhafte My-okardschädigung durch bindegewebigen Umbau.

Zweijährige Wiedervorstellungsintervalle sind bei typischen Verläufen indiziert.

Das Endokarditisrisiko wird in den neuen Richtlinien als ge-ring eingestuft.

Die Patienten sind nicht eingeschränkt in Bezug auf Reise-oder Sportaktivitäten. Gelegentlich werden (sportlich) aktivere Patienten bei geringeren Ruhegradienten als 50 mmHg bei rele-vanten belastungsabhängigen Symptomen einer Ballondilatation der Pulmonalklappe zugeführt, um danach eine höhere Leis-tungsfähigkeit zu haben. Kinderwunsch kann ebenfalls eine In-dikation für Ballondilatation bei geringeren Gradienten sein.

18.4 Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Definition

Der **Ductus arteriosus** ist eine Kurzschlussverbindung zwi-schen Aorta und Pulmonalartrie. Defekte weisen einen Fluss von aortal nach pulmonalarteriell auf. Große Ductus können zur pulmonalarteriellen Vasculopathie und Eisenmenger-Reaktion führen.

Pathologische Anatomie

Der Ductus art. ist die pränatale »Verlängerung« des Hauptstamms der Pulmonalarterie in die Aorta am distalen Ende des Aorten-bogens. Der Ductus art. ist ein häufiger angeborener Herzfehler, bei dem das physiologische postnatale Obliterieren ausgeblieben ist (Persistenz des Ductus über den 3. Lebensmonat hinaus [PDA]). Bei Patienten mit intrauterin erworbener Rötelnkrankung ist der offene Ductus art. obligat.

Pathophysiologie

Die meisten Ductus zeigen eine Kaliberreduktion auf der pul-monalarteriellen Seite, dort wo die physiologische Obliteration einsetzt. Je nach Restlumen kommt es zu geringer oder größerer Volumenbelastung für das Pulmonalisstromgebiet. Patienten mit Eisenmenger-Reaktion zeigen eine dissoziierte Zyanose, weil der pulmonalarteriell-aortale Fluss erst auf Höhe der A. subclavia einmündet und die Zyanose erst im weiter kaudalen Stromgebiet der Aorta ausgeprägt ist.

Der persistierende Ductus art. ist im Erwachsenenalter selten. Frauen sind häufiger betroffen. Der persistierende Ductus art. war der erste chirurgisch behandelbare Herzfehler. Interventionelle Katheterbehandlungen sind seit den 1980-er Jahren etabliert.

Patienten mit kleinem, hämodynamisch unbedeutendem Ductus sind asymptomatisch. Der Ductus art. wird zu den azya-notischen Herzfehlern gerechnet. Je nach Defektgröße können Probleme der Rezirkulation in Erscheinung treten: Belastungs-dyspnoe, Palpitationen, rezidivierende bronchopulmonale In-fekte oder Linksherzinsuffizienz.

Patienten mit ductusbedingter Eisenmenger-Reaktion sind in der Regel weniger stark beeinträchtigt. Eine Reihe von Pati-enten mit großem Shunt behält über das Adoleszentenalter hi-naus pulmonalarterielle Reagibilität und kann kausalen Thera-piemaßnahmen zugeführt werden.

Kleine Ductus-Shunts können lediglich ein Systolikum am oberen Sternalrand bieten. Typisch ist der Auskultationsbefund des systolisch-diastolischen Maschinengeräusches, wegen des kontinuierlichen Flusses in die Pulmonalarterie. Große Ductus bedingen durch den fehlenden Windkesseldefekt (»run-off« in die Pulmonalarterie) eine große Blutdruckamplitude mit typisch hebenden Pulsen.

EKG. Beim mittelgroßen bis großen PDA finden sich Zeichen der Linksherzbelastung. Bei pulmonaler Vasculopathie werden Zei-chen der Rechtsherzbelastung aufgezeichnet.

Röntgen. In der Thoraxaufnahme können bei hämodynamisch relevanten Shunts Linksverbreiterung des Mediastinalschattens und pulmonale Gefäßzeichnungsvermehrung gesehen werden. Ductus und insbesondere Ductusaneurysmen des älteren Pati-enten weisen Verkalkungen auf.

Echokardiographie. Mittels Farbdopplerechokardiographie wer-den in der sog. kurzen Achse paradoxe Flüsse pulmonalklap-penwärts dargestellt. Vergrößerungen des linken Vorhofs sind hinweisend auf eine hämodynamische Bedeutsamkeit. Bei un-günstigen Schallfenstern ist die transösophageale Echokardi-ographie erforderlich.

Herzkatheter. Die Herzkatheteruntersuchung ist zur Testung der pulmonalarteriellen Reagibilität indiziert. Bei hämodyna-misch bedeutsamen Ductus mit beispielsweise linksseitigen Ka-vitätenvergrößerungen und Ansprechen auf pulmonalarterielle Vasodilatantien wird ein interventioneller Verschluss durch-geführt.

Große Variationen scheinen für den spontanen Verlauf ty-pisch. Die meisten Ductus werden wegen des Geräuschbefundes auffällig und behandelt. Wegen des zuvor als hoch eingeschätzten Endokarditisrisikos (Endarteriitis) wurden auch gering bedeut-same Defekte mittels kathetergestützter Interventionsverfahren (Coils, Spiralen, Okkluder) behandelt. Kasuistiken von rupturier-ten Ductusaneurysmen im Alter sind publiziert.

Behandlungsindikationen

Hämodynamisch unbedeutende Ductus werden nicht mehr ver-schlossen (Normale Blutdruckamplitude, EKG normal und Echokardiogramm ohne Kavitätenvergrößerung).

Alle anderen Ductus art. sollten verschlossen werden.

Der Ductus nach Behandlung mittels kathetergestützter De-vices-Implantation mit residualem Shunt birgt nach den neuesten Erkenntnissen weiterhin ein Endokarditisrisiko – jedoch nur un-ter diesen genannten Bedingungen.

Kontraindikation zum Duktusverschluss ist die manifeste pul-monalarterielle Vasculopathie.

Interventionelle oder chirurgische Behandlung

Quantitativ ist der chirurgische Ductusverschluss beim adulten Patienten nicht mehr relevant. Ob durch die Änderung der Endokarditisrichtlinien zukünftig wieder mehr Patienten operiert werden, ist Spekulation.

Interventionell werden kleine Defekte von aortal über einen Zugang in der Femoralarterie mittels Metallspirale leicht verschlossen. Der Einsatz mehrerer Spiralen primär ist obsolet. Bei größeren Ductus wird von pulmonalarteriell ein geeigneteres Coilsystem (z. B. Nit-Okkluder, Fa. PFM) oder ein Okkluder (Amplatz) eingebracht. Sämtliche Systeme werden in geeigneten Größen zum adäquaten Kompletverschluss vorgehalten. Bis zum Ablösen der Systeme können bei Bedarf Repositionsmänoöver durchgeführt werden oder die Intervention rückgängig gemacht werden. Dislozierte Okkluder können mit speziellen Systemen interventionell geborgen werden. Kompletverschlussraten liegen bei >95%.

Über eine laterale Thorakotomie kann bei Bedarf der Ductus chirurgisch verschlossen werden. Der Eingriff erfolgt ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Rekanalisierungen nach chirurgischer Ligatur des Ductus art. wurden publiziert.

Patienten mit Eisenmenger-Reaktion können Kandidaten für eine Lungentransplantation werden, bei welcher der Ductus verschlossen/durchtrennt wird.

Nach Verschluss eines unkomplizierten Ductus im Kindesalter ist die Lebenserwartung normal. Wenn der Verschluss bei großem Shunt und/oder erst im höheren Lebensalter erfolgte, ist die Prognose ungünstiger. Nach Verschluss in höherem Lebensalter können ventrikuläre Funktionsstörungen oder eine beginnende pulmonale Vaskulopathie persistieren.

Bei Verschluss des Ductus im Kindesalter sind z. B. 5-jährige Untersuchungsintervalle sinnvoll. Nach lateralen Thorakotomien können leichte Skoliosen eine bedeutsame Morbidität im Verlauf zeigen. Patienten mit funktionellen Beschwerden/Residualbefunden werden jährlich nachuntersucht.

Das Endokarditisrisiko wird nach den neuen Richtlinien als gering eingestuft. Für sechs Monate nach interventionellem Verschluss wird generell die Endokarditisprophylaxe empfohlen. Patienten mit Rest-Shunt nach »Verschluss« haben ein lebenslang erhöhtes Endokarditisrisiko.

Die Patienten sind je nach (Residual-)Befunden in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten in überwiegender Mehrzahl jedoch nicht eingeschränkt.

18.5 Aortenisthmusstenose (CoA)

Definition

Die **Aortenisthmusstenose (CoA)** (engl. coarctation) ist eine Enge der Aorta am Ende des Aortenbogens.

Aortenisthmusstenosen können in sanduhrförmiger Morphologie aber auch als Hypoplasie des Bogenausgangs imponieren. Gewebe vom Typ des Ductus art. in der Aortenwand wird als kausal postuliert. Bei den Bogenhypoplasien werden meist bedeutsame Ventrikelseptumdefekte, welche pränatal zu erheblichen Shunts nach rechtsventrikulär führen, nachgewiesen. Bikuspidale Aortenklappen sind beinahe obligat assoziiert. Komplexere Formen der Aortenisthmusstenose, wie z. B. die Unterbrechung des Aortenbogens, werden hier nicht thematisiert.

Pathophysiologie

Es findet sich ein arterieller Hochdruck proximal und niedriger Druck distal der Stenose. Kollateralarterien können das Überleben mit funktioneller Atresie der Aorta auch bis ins Erwachsenenalter ermöglichen. Diese Extremformen sind sehr selten. Der anhaltende Hochdruck für Koronar- und Zerebralarterien bestimmt den Langzeitverlauf.

Die Aortenisthmusstenose wird den azyanotischen Herzfehlern zugerechnet. Die Aortenisthmusstenose ist mit einer Prävalenz von etwa 10% aller Herzfehler ein häufiges Vitium. Frauen sind etwas häufiger betroffen.

Die Patienten zeigen die Symptome des arteriellen Hypertonus. Der Perfusionsdruck ist im Erwachsenenalter renal oder intestinal immer ausreichend hoch reguliert.

Bei der körperlichen Untersuchung differiert in klassischer Form die Pulsqualität der oberen und unteren Extremität. Das systolische Strömungsgeräusch ist links präkordial, axillär und dorsal zu auskultieren. Die Manschetten-Blutdruckwerte am Arm und Bein differieren. Der systolische Gradient in Ruhe ist für therapeutische Entscheidungen relevant.

EKG. Das EKG zeigt Befunde wie bei der arteriellen Hypertonie – in Abhängigkeit vom Schweregrad des Hochdrucks.

Röntgen. Die im Nativbild sichtbaren Rippenusuren sind abhängig vom Schweregrad der Enge und der Notwendigkeit eines bedeutenden Kollateralkreislaufes. Behandelte Aortenisthmusstenosen zeigen keine Usuren mehr. Gelegentlich kann am linkslateralen Mediastinalschatten die Isthmusenge direkt erkannt werden.

Echokardiographie. Die Echokardiographie zeigt beim Erwachsenen die linksventrikuläre Hypertrophie und die fast obligate bikuspidale Aortenklappendysplasie. Viele erfolgreich im Kindes- und Jugendalter behandelte Patienten mit Aortenisthmusstenose haben im Verlauf valvulär die belastenderen Probleme. Die direkte Visualisierung der Isthmusstenose gelingt bei vielen Erwachsenen technisch nicht (mehr). Bei ungünstigen Schallfenstern ist die transösophageale Echokardiographie erforderlich.

Magnetresonanztomographie. Die MR-Diagnostik ist diagnostisches Mittel der Wahl. Bei Patienten nach Ballon-/Stent-Intervention im Isthmusbereich ist die CT-Untersuchung wegen der Artefakte durch den Stent indiziert.

Herzkatheter. Die Herzkatheteruntersuchung ist heute praktisch ausschließlich der interventionellen Behandlung vorbehalten. Die invasive Gradientenbestimmung bringt, bei entsprechender Klinik, den unblutigen Druckmessungen und der Morphologie aus den MR-Daten wenig zusätzliche Information.

Der Spontanverlauf ist (war) charakterisiert durch die arterielle Hochdruckproblematik. Morbidität und Letalität im Spontanverlauf werden bestimmt durch vorzeitiges Linksherzversagen, intrakranielle Blutungen (bei einer recht typischen Prävalenz von kranialen Gefäßanomalien) durch Gefäßruptur präformierter zerebraler Aneurysmen, bakterielle Endokarditiden, Aortenrupturen und frühen Beginn einer koronaren Herzerkrankung.

Behandlungsindikationen

Patienten werden bei einem Gradienten von mehr als 20 mmHg behandelt, bei arteriellem Hypertonus, gemessen an der oberen

Extremität, oder bei pathologischer linksventrikulärer Hypertrophie. Große Kollateralgefäße können den Stenosebefund kaschieren.

Zeigen die morphologischen Messungen im MR, CT oder in der Angiographie Stenosen mit Einengung des Aortenlumens von 50% und mehr, ist ebenfalls eine Behandlung indiziert.

Je später interveniert/operiert wird, desto wahrscheinlicher ist ein bleibender Hochdruck – auch bei Beseitigung des Gradienten im Isthmusbereich.

Interventionelle Behandlung

Die Ballondilatation bzw die Stent-Implantation ist Therapie der ersten Wahl bei Erwachsenen (■ Abb. 18.3). Kontrovers ist die Diskussion, inwieweit eine primäre Vordilatation Vorteile bringen kann. Bei voroperierten Patienten mit Restenosen/residuellen Stenosen kann so die prinzipielle Dilatierbarkeit getestet werden. Bessere Ballons mit günstigeren Inflationseigenschaften und höheren Drucktoleranzen scheinen diesen Aspekt jedoch als geringer auszuweisen. Patienten, die mit der heute nicht mehr angewandten Technik des Kunststoffinterponats behandelt wurden, sind nicht interventionell behandelbar. Als Risiken der Interventionsbehandlung werden Aortenrupturen und Aneurysmenbildung angeführt. Probleme bereiteten Verletzungen oder Thrombosierungen der Femoralarterien. Heute kann praktisch atraumatisch behandelt werden.

Paraplegien und paradoxe Hypertonien wurden nach der Ballonintervention nicht berichtet. Langzeitverläufe über Angioplastie oder Stent-Implantation bei CoA sind noch nicht verfügbar.

Chirurgische Behandlung

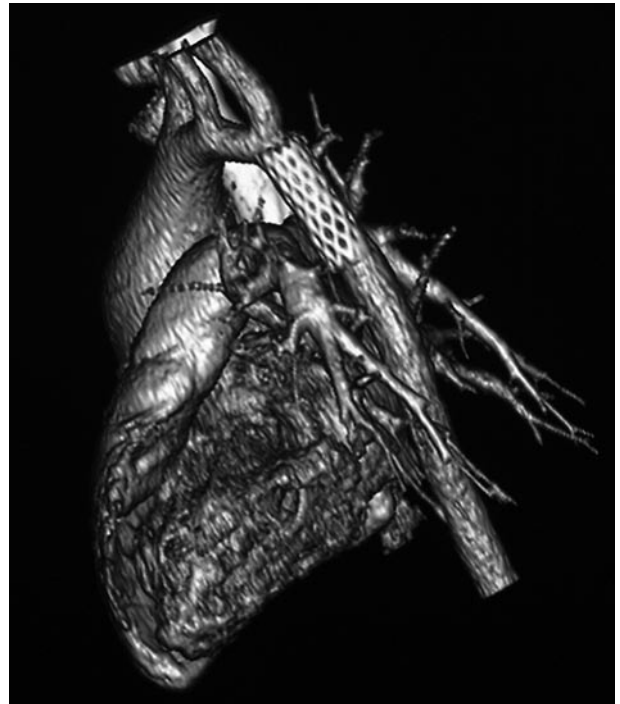
Die Diagnose Aortenisthmusstenose wird im Säuglingsalter gestellt. Im Kindesalter sind Stent-Implantationen in Aortenposition wegen der begrenzten Nachdilatierbarkeit und den Komplikationen des Gefäßzugangs beim Einbringen der notwendig großen Schleusen nicht indiziert. Die Therapie der Wahl ist dann fast immer der chirurgische Ansatz.

Zu den wichtigsten Operationsverfahren gehören die Resektion und End-zu-End-Anastomose, die Resektion und Überbrückung durch Protheseninterponat (sehr selten), die Isthmusplastiken nach Vosschulte, die Anlage eines Prothesen-Bypasses sowie die Subklavioplastik nach Waldhausen (selten noch bei Kindern). Komplikationen der Operation sind die perioperative Paraplegie infolge Rückenmarksischämie bei Patienten ohne ausreichende Kollateralgefäße sowie Rekurrens- oder Phrenikusparenen.

Der Patient mit Aortenisthmusstenose bedarf einer lebenslangen Betreuung durch Experten. Die ausschließliche Kompetenz in der Hochdruckbehandlung wird der Problematik meist nicht gerecht.

Die Behandlung bringt Verbesserungen für die Patienten in Bezug auf die klinische Symptomatik und im Vergleich zu Verläufen vor 20–30 Jahren eine deutliche Lebensverlängerung. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung ist die Lebenserwartung wegen der Bluthochdruckkomplikationen verkürzt.

Probleme sind der persistierende oder sich erneut manifestierende arterielle Hypertonus, Re-/Reststenosen im Isthmusbereich, eine signifikante Bogenhypoplasie des mittleren und distalen Aortenbogens, Ektasien und Aneurysmen der Aorta descendens, Hämoptysen durch rupturierende Aneurysmen, KHK, Aortensklerose und -stenose bzw. Aorteninsuffizienz bei bikuspi-



■ **Abb. 18.3.** Beschreibung: Stent im Aortenisthmus: dreidimensionale Rekonstruktion einer CT-Angiographie (»volume rendering«)

der Aortenklappe, infektiöse Endokarditiden sowie die Ruptur von Aorten- oder zerebralen Aneurysmen.

Aneurysmen im Isthmusbereich treten sowohl nach operativer Korrektur als auch nach Ballonangioplastie auf. Es besteht diesbezüglich ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten zum Operationszeitpunkt und der angewandten Operations- oder Interventionstechnik. Aneurysmen finden sich gehäuft nach Patch-Plastiken unter Verwendung von Dacron oder nach Protheseninterposition. Regelmäßige Schnittbilddiagnostik ist zur Früherkennung von Wandauffälligkeiten indiziert. Aneurysmen werden vorzugsweise mit »gecoverten« Stents therapiert.

Mindestens jährliche Nachuntersuchungsintervalle im Regelverlauf sind indiziert.

Die Echokardiographie ist nur in Bezug auf die Aortenklappenfunktion und die Ventrikelhypertrophie zielführend. Schnittbilduntersuchungstechniken wie MRT oder bei Bedarf CT sind erforderlich, um Re- und Reststenosen sowie Aneurysmen zu diagnostizieren. Das Kontrollintervall richtet sich nach den klinischen Gegebenheiten – spätestens alle fünf Jahre.

Patienten mit manifestem Hypertonus ohne behandelbaren morphologischen Restbefund erhalten gemäß Richtlinien eine medikamentöse antihypertensive Therapie.

Eine Endokarditisprophylaxe ist gemäß den neuen Richtlinien nicht generell empfohlen. Patienten nach Stent-Implantation erhalten weiterhin die Empfehlung zur Endokarditisprophylaxe bei den üblichen Indikationen.

Die Patienten sind nicht eingeschränkt in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten. Das Heben von großen Gewichten wird nicht empfohlen. Vom Gerätetauchen in großer Tiefe wird abgeraten. Darüber hinaus alle Einschränkungen des Hochdruckpatienten – bei entsprechenden Befunden.

18.6 Atrioventrikulärer Septumdefekt (AVSD)

Definition

Beim **atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD)** handelt es sich um intrakardiale Shunt-Verbindungen auf atrialer Ebene (Septum-primum-Defekt) mit AV-Klappendysplasie und/oder auf ventrikulärer Ebene über einen Inlet-Defekt bei gemeinsamer AV-Klappe.

Der atrioventrikuläre Septumdefekt ist ein seltener angeborener Herzfehler mit z. T. erheblicher Rezirkulation und rascher kongestiver Herzinsuffizienz im Kindesalter. Der Herzfehler ist überproportional häufig bei Patienten mit M. Down (Trisomie 21), so dass die schon in der 14. Gestationswoche im pränatalen Ultraschall erkennbare typische kardiale Morphologie die Untersuchung auf eine mögliche Trisomie 21 obligat erscheinen lässt.

Atrioventrikuläre Septumdefekte zeigen in der Majorform große Shunt-Volumina auf Vorhof- und Ventrikel Ebene, kombiniert mit der Druckbelastung über den Ventrikelddefekt mit meist druckangleichenden Verhältnissen, rasch grenzwertiger Belastung für die Pulmonalgefäße und einer Tendenz zur Vaskulopathie der pulmonalen Arteriolen. Nicht operierte Patienten mit atrioventrikulärem Septumdefekt zeigen fast ausschließlich eine Eisenmenger-Reaktion.

Pathologische Anatomie

Auf Vorhofebene imponiert ein Primumdefekt (ASD I), der obligat mit einer linksseitigen AV-Klappendysplasie/Klappeninsuffizienz vergesellschaftet ist, wenn keine Vollaussprünge mit ventrikulärem Defekt vorliegt und quasi zwei atrioventrikuläre Klappen angelegt sind (ehemals partieller AV-Kanal). Das gemeinsame anteriore (»anterior bridging leaflet«) sowie das posteriore Segel (»posterior bridging leaflet«) der beiden AV-Klappen weisen eine bindegewebige Verbindung auf, so dass bei diesen Patienten beide AV-Klappen separiert erscheinen. In beiden AV-Klappen besteht ein Spalt. Pathognomonisch für den atrioventrikulären Septumdefekt ist jedoch eine gemeinsame atrioventrikuläre Klappenanlage mit einem »tiefsitzenden« Vorhofseptumdefekt und einem »hochsitzenden« Ventrikelseptumdefekt im Inlet-Bereich des Ventrikelseptums. Die Papillarmuskeln können Abweichungen aufweisen (singuläre oder eng beieinanderliegende Papillarmuskel). Gelegentlich wird ein im kontralateralen Ventrikel inserierender Klappenapparat gesehen (»Straddling« der Chordae tendineae). Der linksventrikuläre Ausflusstrakt ist nach anterior verlegt und elongiert. Er weist damit eine mehr oder weniger ausgeprägte Obstruktion auf (Schwanenhals). Subaortenstenosen können sich hieraus spontan entwickeln.

Pathophysiologie

Bei überwiegend atrialem Defekt (ASD I) wird die Symptomatik des Vorhofseptumdefektes (siehe dort) vorgefunden, mit je nach Defektgröße und pulmonalem Perfusionswiderstand ausgeprägter oder weniger bedeutsamer Hämodynamik. Erschwerend kann die linksseitige AV-Klappendysplasie für die Patienten beeinträchtigend sein. Der Regurgitationsjet kann in den rechten Vorhof gerichtet sein.

Intermediärformen des atrioventrikulären Septumdefektes zeigen einen Ventrikelseptumdefekt mit restriktiven Eigenschaften.

Beim atrioventrikulären Septumdefekt mit großem Ventrikelseptumdefekt haben einzelne Patienten mit Eisenmenger-Reaktion überlebt (► Abschn. 18.10 »Eisenmenger Reaktion«).

Der atrioventrikuläre Septumdefekt betrifft 1–2% aller angeborenen Vitien. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen. Der atrioventrikuläre Septumdefekt ist der typische angeborene Herzfehler bei Trisomie 21.

Das klinische Erscheinungsbild ist abhängig vom Ausmaß der Veränderungen an den Septen, den AV-Klappen und von den pulmonalen Perfusionswiderstandsverhältnissen. Bei partiellen oder intermediären Formen des atrioventrikulären Septumdefektes können Patienten asymptomatisch sein.

Individuen mit großem Ventrikelseptumanteil weisen die typischen Symptome der Eisenmenger-Reaktion auf. Wegen der vormals hohen Operationsrisiken wurden einzelne Patienten nicht operiert. Das Merkmal der Trisomie 21 hat bei den Entscheidungen gegen eine Operation Einfluss gehabt. Heute liegt die Operationsletalität unter 3–5%.

Operierte Patienten sind symptomatisch oder ohne Symptome – je nach Ausmaß der Residualbefunde an den Septen, den AV-Klappen und der pulmonalen Perfusionswiderstandsverhältnisse.

Bei der körperlichen Untersuchung kann sich je nach morphologischem Befund ein sehr variables Bild zeigen. Am häufigsten wird die linksseitige AV-Klappeninsuffizienz mit dem entsprechenden Systolikum bei der Auskultation imponieren. Einige Experten sind in der Lage, diesen Befund von dem Systolikum des Ventrikelseptumdefektes zu differenzieren.

EKG. Das Elektrokardiogramm ist pathognomonisch und zeigt einen (links)überdrehten Lagetyp durch die Septumanomalie und des nach posterior-inferior verlagerten HIS-AV-Systems. Patienten sind bei AV-Block III postoperativ schrittmacherabhängig.

Echokardiographie. Die Echokardiographie ist das diagnostisch wichtigste Instrument. Für die meisten Fragestellungen ist eine transösophageale Echokardiographie unumgänglich. Dargestellt werden die Veränderungen an den Septen und den AV-Klappen.

Modelle zur Beschreibung der AV-Klappenfunktion lassen sich nicht zwangsläufig aus der Kardiologie der erworbenen AV-Klappenprobleme übertragen.

Dopplerechokardiographisch werden Shunt-Richtung und -Größe sowie interventrikuläre Druckgradienten ermittelt. Weiter wird der rechtsventrikuläre Druck über die Trikuspidalklappenregurgitation mittels Doppler abgeschätzt.

Herzkatheter. Eine Katheteruntersuchung ist indiziert, um Shunt-Verhältnisse und die Therapierbarkeit des Lungengefäßwiderstandes bzw. die pharmakologische Beeinflussbarkeit zu quantifizieren. Bei älteren Erwachsenen sollte der Koronarstatus erhoben werden.

Werden Patienten mit großem Ventrikelseptumanteil nicht operiert, überleben weniger als 5% das Kindesalter. Hauptproblem war dann die Eisenmenger-Reaktion. Bei partiellen oder intermediären Formen des atrioventrikulären Septumdefektes können vereinzelte Patienten asymptomatisch sein.

Alle Patienten mit messbar bedeutsamer Hämodynamik werden heute im ersten Lebensjahr operiert.

Indikation zur Herzchirurgie im Erwachsenenalter ist selten. Vorhofseptumdefekte vom Primumtyp sowie Inlet-Ventrikel-

septumdefekte können wegen der AV-Klappennähe nicht interventionell behandelt werden. Symptomatische Patienten mit residuellen Shunts, Einschränkungen der AV-Klappenfunktion oder signifikante linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktionen werden chirurgisch versorgt. Bei Rhythmusstörungen kann eine Indikation zur antiarrhythmischen Behandlung, insbesondere Ablationsbehandlung oder zur Schrittmacherversorgung bestehen.

Bei Patienten mit atrioventrikulären Septumdefekten ist die Komplikations- und Letalitätsrate erhöht. Sekundäreingriffe haben eine höhere Letalitätsrate. Patienten mit überwiegend atrialer Defektkomponente können ebenfalls eine pulmonalarterielle Vasculopathie entwickeln.

Typische Probleme bieten die Insuffizienz/Stenose der rekonstruierten linksseitigen AV-Klappe (häufig Klappenersatz), seltener der rechtsseitigen AV-Klappe, die Entwicklung einer Subaortenstenose sowie eine Progression der obstruktiven Lungengefäßerkrankung. Rhythmusstörungen wie supraventrikuläre Arrhythmien sind typisch und beeinflussen die Lebensqualität. Ventrikuläre Arrhythmien sind mit Störungen der linksventrikulären Funktion assoziiert.

Mindestens jährliche Verlaufskontrollen sind indiziert.

Eine Endokarditisprophylaxe ist gemäß der neuen Richtlinien nicht generell empfohlen.

Die Patienten sind – je nach (Residual-)Befunden – nicht eingeschränkt in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten.

18.7 Fallot-Tetralogie

Definition

Die **Fallot-Tetralogie** ist eine Pulmonalstenose mit großem druckangleichenden Ventrikelseptumdefekt, welcher aufgrund der ungleichen Gefäßdiameter von der Aorta überritten erscheint. Wegen der rechtsventrikulären Obstruktion ist der rechte Ventrikel obligat muskeltrophisch.

Aus pathophysiologischer Sicht stehen der große Ventrikelseptumdefekt sowie die Stenose des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und der Pulmonalarterien initial im Vordergrund. Prinzipiell ist die Tetralogie der wichtigste und zahlenmäßig häufigste angeborene Herzfehler mit Zyanose. Für den Internisten ist der Patient mit diesem Herzfehler, mit ganz seltenen Ausnahmen, nicht mehr zyanotisch. Die Probleme sind bei Erwachsenen mit Tetralogie gelegentlich noch zyanoseassoziiert.

Patienten mit Tetralogie werden in der jüngsten Entwicklung bereits mit sechs Lebensmonaten operiert (um sie nur kurze Zeit der Zyanose auszusetzen): Der Ventrikelseptumdefekt ist mit Patch-Material verschlossen, die Pulmonalklappe ist zusammen mit dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt mit Patch-Material erweitert, was typischerweise eine Restpulmonalstenose und eine Pulmonalklappeninsuffizienz bedingt.

In Abhängigkeit von den Ausgangsbefunden können bei den meisten Patienten herzchirurgisch sehr befriedigende Kompromisse erreicht werden. Überwiegend wird heute bis zum Erreichen des Erwachsenenalters nur einmal operiert. Das individuelle Ausmaß der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion und der damit verbundene Grad der Pulmonalklappendysplasie mit entsprechender Pulmonalarterienhypoplasie dominieren das Krankheitsbild. Die morphologische Extremvariante kann in der

Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt gesehen werden. Wegen der besonderen Komplexität wird letztgenannte Entität auch als eigenständiger Herzfehler angesehen. Als chirurgische Therapie kommen für diese Patienten nur klappentragende Konduits (Homograft) in Pulmonalisposition in Betracht, die mit dem Körperwachstum 2- oder 3-mal bis zum Erreichen des Erwachsenenalters ausgetauscht werden müssen. Etwa 25% der Patienten haben einen rechtsläufigen Aortenbogen, mit je nach Ausmaß der pulmonalarteriellen Hypoplasie von der Aorta ausgehenden Kollateralen in das Pulmonalisstromgebiet. 5% der Tetralogiepatienten bieten Koronaranomalien, welche präoperativ ausgeschlossen werden müssen, weil z. B. eine von der rechten Koronararterie abgehende »LAD« den zu öffnenden rechtsventrikulären Ausflusstrakt kreuzen könnte.

Pathologische Anatomie

Das Ausmaß der rechtsventrikulären Ausflusstraktobstruktion wird initial durch den Grad der Verlagerung und die Myokardhypertrophie des Auslasseptums bestimmt. Im gleichen Maß sind die abhängigen Pulmonalarterien betroffen, variierend mal mit der signifikantesten Enge im Infundibulum, also subvalvulär, oder im Bereich der Pulmonalarterien. Diese Ausgangsbefunde bestimmen das Vorgehen bei der chirurgischen Versorgung und letztlich den klinischen Verlauf. Die Pulmonalklappe ist schwer dysplastisch, oft bikuspid. Typisch ist der im Vergleich zur Aortenklappe engere Pulmonalklappenring, welcher dann bei der Operation erweitert werden muss (damit zwangsläufig in einer Klappeninsuffizienz resultiert). Der Ventrikelseptumdefekt ist durch ein »Malalignement« charakterisiert, so dass er sich mehr oder weniger stark unter der Aortenklappe darstellt – je nach Ausmaß der Enge des rechtsventrikulären Infundibulums (Überreiten der Aorta). Der dann zum Defektverschluss eingebrachte Patch sollte den linksventrikulären Auslass nicht obstruieren und nur marginale, optimal keine, Restdefekte aufweisen.

Pathophysiologie

Postnatal imponiert die Zyanose durch den Rechts-Links-Shunt über den Ventrikelseptumdefekt: Je mehr durch die Pulmonalstenose über den Defekt an der Lungenstrombahn vorbeigeleitet wird, desto ausgeprägter die Zyanose. Im natürlichen Verlauf findet ein bindegewebiger Umbau im Infundibulum statt, welcher zusammen mit dem dysarray des Ventrikelmuskels und der obligatorischen Narbe/Patch das Substrat für später auftretende ventrikuläre Arrhythmien darstellt.

Die Fallot-Tetralogie ist mit einer Prävalenz von etwa 10% der angeborenen Herzfehler häufig. Die Tetralogie ist der häufigste zyanotische Herzfehler. Männliche Patienten sind etwas häufiger betroffen. Etwa 15% der Fallot-Patienten haben eine Monosomie mit Mikrodeletion am kurzen Arm des Chromosoms 22 (Monosomie 22q11). Der Phänotyp dieser Monosomie ist sehr variabel. Er reicht vom Vollbild des Di-George-Syndroms mit Immunschwäche, Hypoparathyreoidismus und typischer Facies mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zu leichten Lernschwächen und Sprachentwicklungsverzögerungen (obligat).

Kleinkinder, welche präoperativ in Hockstellung instinktiv eine systemarterielle Widerstandserhöhung produzierten, um den antegraden Pulmonalisstrom zu begünstigen, gibt es seit mehr als 20 Jahren nicht mehr. Die heute beispielsweise vor 35–40 Jahren operierten Patienten hatten lange Perioden mit schwerer Zyanose, die sie meist gut kompensierten, und mehr oder weniger bedeutsame krisenhafte Hypoxämien (»cyanotic spells«)

durch tetanieartige Obstruktionen im Infundibulum, mit intermittierend dramatischer Reduktion der linksventrikulären Vorlast. Diese Patienten wurden alle mindestens zweizeitig operiert: zunächst eine aortopulmonale Shunt-Anlage als Palliativschritt im Kleinkind-, mit Fortschritten der Chirurgie, im Säuglingsalter. Die Korrekturoperation der ausgeprägt zyanotischen Patienten wurde, bedingt durch die Gegebenheiten der Herz-Lungen-Maschinen und Kanülen, welche zunächst nur für Erwachsene konzipiert waren, im Vorschulalter oder historisch im Schulalter durchgeführt.

Die physische und kognitive Entwicklung ist bei den meisten Tetralogepatienten nicht oder nur gering verzögert, die Leistungsbreite jedoch (v. a. durch den verminderten Pulmonalisfluss) eingeschränkt. Der klinische Verlauf wird auch von Nebeneffekten der initialen Zyanose bestimmt.

Durch die lang anhaltende rechtsventrikuläre Druckbelastung und die operationsbedingte Pulmonalinsuffizienz kann sich eine Rechtsherzinsuffizienz entwickeln. Die Beschwerden sind vom Alter des Patienten, dem Operationszeitpunkt, der Ära der chirurgischen Entwicklung und v. a. vom Schweregrad des Vitioms abhängig.

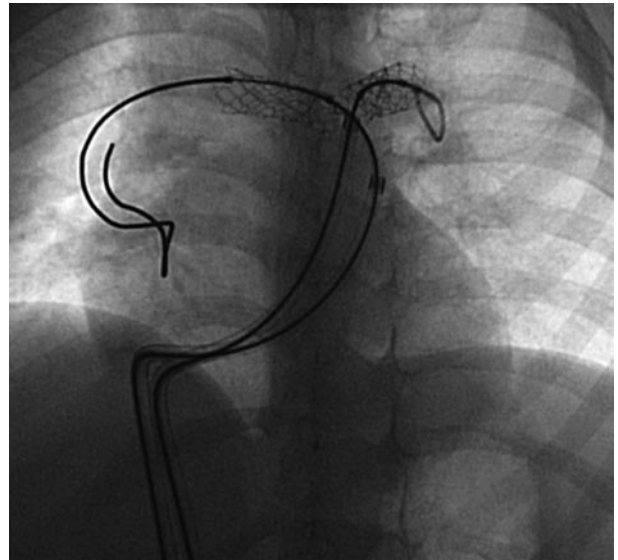
Eine Zyanose ist im Erwachsenenalter die Ausnahme (deren Ursache genau abgeklärt gehört). Ein systolisches Schwirren kann über dem Präkordium bestehen. Auskultatorisch imponiert das systolische Austreibungsgeräusch am oberen Sternalrand links, bedingt durch die Pulmonalstenose und das Diastolikum der Pulmonalklappeninsuffizienz. Laterale Thorakotomienarben weisen auf initial angelegte aortopulmonale Shunts hin (Skoliose). Restventrikelseptumdefekte weisen das typische Systolikum auf. Die im Verlauf sich nicht selten manifestierende Aortenklappeninsuffizienz (große Klappenanlage) bedingt ein leises Diastolikum.

EKG. Das EKG zeigt einen kompletten Rechtsschenkelblock mit QRS-Interval z. T. über 180 ms, was als Marker für das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien alarmierend ist. Regelmäßige Holter- und Belastungs-EKG-Untersuchungen sind obligat.

Echokardiographie. Die Echokardiographie bringt im Follow-up die wichtigsten Daten über die rechtsventrikuläre Ausflussbahnobstruktion (Infundibulum, Pulmonalklappenannulus, Pulmonalklappe, Pulmonalarterie), die residuellen intrakardialen Shunt-Verhältnisse, das Ausmaß der Aortenklappeninsuffizienz (den potenziellen rechten Aortenbogen), die rechtsventrikuläre Myokardhypertrophie oder Gefügedilatation und Ausmaß der möglichen Funktionsstörung. Eine Gruppe von Patienten entwickelt ein Linksherzversagen, bedingt durch Imbalancen/Abnormalität der Septummotilität.

Magneresonanztomographie. Die MR-Diagnostik hat wegen der Komplexität des Herzfehlers und der im Verlauf ungünstiger werdenden Schallfenster einen immer größeren Stellenwert erhalten und ist Bildgebung der Wahl. Zur Darstellung von pulmonalarteriellen Stenosen in der Bifurkation und weiter in der Peripherie sowie Volumen der rechtsventrikulären Kavitäten und des Regurgitationsvolumens über die Pulmonalklappe ist die MR-Diagnostik Standard. Nach Einlage von Stents in das pulmonalarterielle System ist die CT-Diagnostik in der Bildgebung überlegen.

Herzkatheter. Die Herzkatheteruntersuchung dient der interventionellen Behandlung von Stenosen in der Pulmonalarterie mit



■ **Abb. 18.4.** Katheterinterventionelle Behandlung von Bifurkationsstenosen mittels »premounted« Stents

Ballon, vor allem Ballon-/Stent-Therapie. In den letzten Jahren haben sich in spezialisierten Zentren kathetergestützte Klappenersatzbehandlungen etabliert. Hierbei wird von inguinal ein klappragender Stent in Pulmonalisposition eingebracht (Melody, Medtronic). Bei älteren Erwachsenen oder entsprechender Risikokonstellation ist zudem der koronararterielle Status zu erheben (■ Abb. 18.4).

Spontanverläufe werden hier nicht mehr gesehen. Alle Patienten, die dem Internistischen Kardiologen vorgestellt werden, sind operiert. Im Alter entwickelt sich bei überproportional weitem Aortenklappenring oft eine Aortenklappeninsuffizienz. Infolge der rechtsventrikulären Probleme kann sich eine linksventrikuläre Funktionsstörung manifestieren.

Behandlungsindikationen

Alle Patienten müssen operiert werden, weil sich fast immer eine gute Lebensqualität erreichen lässt. Tetralogepatienten werden heute schon innerhalb der ersten Lebensmonate operiert. Die Operation wird in den allermeisten Fällen als Korrektur- und nur in Ausnahmefällen (bei Frühgeborenen oder bei Prävalenz sehr hypoplastischer Pulmonalarterien) als Palliativeingriff zweizeitig erfolgen (aortopulmonaler Shunt).

Chirurgische Behandlung

Je nach Notwendigkeit wird die rechtsventrikuläre Obstruktion durch Pulmonalklappenrekonstruktion, Teilexzision der Pulmonalklappe, Resektion der stenosierenden subvalvulären Muskulatur und/oder durch eine infundibuläre bzw. transanuläre Patch-Erweiterung verringert. Die Korrekturoperation kann heute mit einer niedrigen Operationsletalität unter 3% vorgenommen werden. Reoperationen im Erwachsenenalter haben eine deutlich höhere Letalität u. a. in Abhängigkeit vom Alter bei der Operation, vorhandener linksventrikulärer Funktionsstörung, den vorausgegangenen Operationen und evtl. vorhandenen Begleiterkrankungen oder Organschäden.

Wie in den Anfängen der Tetralogiebehandlung werden auch heute bei Bedarf Palliativschritte vorgeschaltet, um das pulmonalarterielle System vor der »Korrekturoperation« mittels aorto-

pulmonalem Shunt zu konditionieren. Das interventionelle Stent-Einbringen in den Ductus art. kann als Alternative gesehen werden.

Die ersten Operationen, die nach Blalock und Taussig benannte Shunt-Operation, wurden durch eine End-zu-Seit-Anastomose zwischen der nativen A. subclavia und der Pulmonalarterie realisiert.

Später hat man 3,5-4 mm im Durchmesser messenden Gore-Text-Röhrchen den Vorzug gegeben und die A. subclavia nicht mehr geopfert. Die Shunt-Anlage wird zur besseren seitengleichen Perfusion der Pulmonalarterie in zentraler, bifurkationsnaher Position präferiert (über eine Sternotomie und nicht mehr von lateral-thorakal).

Zwei Palliativoperationen, die wegen erheblicher pulmonal-vakulopathischer Probleme im Langzeitverlauf nicht mehr durchgeführt werden, sind die Pott-Shunt-Operation, bei der eine Direktanastomose zwischen Aorta descendens und linker Pulmonalarterie angelegt wurde, und die Waterston-Coolley-Shunt-Operation, eine Direktanastomose zwischen Aorta ascendens und rechter Pulmonalarterie.

Nach »Korrekturoperation« liegt die Überlebensrate nach 25 Jahren bei 94%, nach 30 Jahren bei 89% und nach 40 Jahren bei 76%. Die überwiegende Anzahl der Patienten fühlt sich subjektiv wohl und ist ausreichend leistungsfähig. 95% sind nach 30 Jahren in NYHA I und II.

Probleme boten und bieten die vormals lange (Jahre) palliativ versorgten und mit repetitiven Shunt-Anlagen volumenbelasteten Myokardstrukturen sowie auf einzelne Segmente des Lungenstromgebietes bezogene Überperfusion mit Vasculopathie und/oder kombiniert mit Arealen der pulmonalen Hypoperfusion.

In den Anfängen der Tetralogiekorrekturoperationen wurde die Reststenose gefürchtet und eine Pulmonalklappenregurgitation eher großzügig toleriert. Wie Langzeitverläufe zeigen, eine falsche Annahme: Die richtige Balance zwischen tolerabler Reststenose und milder Pulmonalklappeninsuffizienz ist heute Garant für gute Langzeitergebnisse. Die vormals über Jahrzehnte dann durch Regurgitationsvolumina belasteten rechten Ventrikel gingen einer rechtsventrikulären Insuffizienz entgegen. Große Narben im Auslass des rechten Ventrikels führten zu Aneurysmen subpulmonal – mit potenzieller Gefügedilatation für die Klappenanlagen. Stenosen in der Pulmonalisbifurkation verstärkten den Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz. Beobachtet wird im Verlauf nicht selten eine zunehmend restriktive rechtsventrikuläre Funktion, welche durch einen nicht turbulenten antegraden spätdiastolischen Fluss in der Pulmonalarterie und gleichzeitig einen retrograden Fluss in der V. cava superior gekennzeichnet ist (quasi die Effekte der Vorhofkontraktion). Diese restriktive Komponente des rechtsventrikulären Myokards begrenzt Dauer und Grad der Pulmonalklappeninsuffizienz und weitere Ventrikeldilatation. Die Pulmonalklappeninsuffizienz wird damit besser toleriert.

Residuelle Shunts über das operierte Ventrikelseptum können eine nicht unerhebliche Volumenbelastung bedeuten. Die Bedeutung der Shuntmenge sollte quantifiziert werden und, bei Bedarf, der kathetergestützte Verschluss mittels VSD-Okkluder erwogen werden.

Ventrikuläre Tachykardien sind für eine erhebliche Morbidität und für den plötzlichen Herztod (>5% nach 35 Jahren) verantwortlich. Das Substrat der ventrikulären Arrhythmien ist Reentry, lokalisiert im rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Funktionsstörungen auf dem Boden der rechtsventrikulären Druck-/

Volumenbelastung begünstigen die Rhythmusproblematik. Patienten mit myokardialer Einschränkung tolerieren auch im Adoleszenten- und jungen Erwachsenenalter ventrikuläre Tachykardien nicht. Als Marker für ein erhöhtes Risiko werden Rechtsschenkelblockbilder mit QRS-Intervall über 180 ms angeführt, wahrscheinlich ist die Progression der Erregungsausbreitungsstörung von größerer Bedeutung. Patienten mit symptomatischen Herzrhythmusstörungen müssen einer kompletten Untersuchung unterzogen werden. Ergebnisse der Ablationsbehandlung ventrikulärer Tachykardien sind meist nicht anhaltend positiv. Die Behandlung mit ICD und bei Patienten mit linksventrikulären Funktionsstörungen kombiniert mit CRT ist im Einzelfall zu erwägen.

Wegen der Komplexität des Herzfehlers mit sehr variablen Verläufen ist eine kompetente interdisziplinäre Nachsorge für Patienten mit Tetralogie zwingend.

Jährliche Nachuntersuchungen sind erforderlich, in Abhängigkeit von den individuellen Befunden auch häufiger.

Eine Endokarditisprophylaxe ist gemäß den neuen Richtlinien nicht generell empfohlen, bei Patienten nach Stent-Implantation empfehlenswert.

Keine generellen Einschränkungen in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten. Der Aktivitätsgrad kann von den meisten Patienten recht gut selbst eingeschätzt werden. Patienten mit Rhythmusproblemen müssen gesondert bezüglich ihrer Leistungsobergrenzen eingestuft werden.

18.8 Transposition der großen Arterien

Die Transposition der großen Gefäße imponiert durch ventrikuloarterielle Diskordanz bei atrioventrikulärer Konkordanz. Die Aorta ist mit dem rechten Ventrikel konnektiert – die Pulmonalarterie mit dem linken Ventrikel.

Mehr als 70% der Patienten kommen mit einer einfachen Transposition zur Welt, die übrigen haben assoziiert einen Ventrikelseptumdefekt, Aortenisthmusstenosen u. Ä. Hierbei handelt es sich um komplexe Transpositionen.

Das völlig anders geartete, seltene Vitium der kongenital korrigierten Transposition mit ventrikuloarterieller Diskordanz und atrioventrikulärer Diskordanz mit meist weiteren assoziierten Defekten kann aus anderer Quelle abgerufen werden.

Pathologische Anatomie

Der Internist wird ausschließlich operierte Erwachsene mit Transposition der großen Arterien sehen.

Die Aortenwurzel liegt rechts ventral in Bezug auf die Pulmonalarterie (daher oft noch die Bezeichnung d-TGA, für dexter), oft findet sich aber auch ein anterior-posteriores Alignment.

Obstruktionen der linksventrikulären Ausflussbahn, bei 5–10% der Patienten, bieten das Bild der subpulmonalen Stenose.

Die Koronargefäße entspringen »transponiert« aus dem der Pulmonalarterie gegenüberliegenden Sinus.

Pathophysiologie

Postnatal kann das Kind nur bei Existenz einer intrakavitären oder über den Ductus art. sichergestellte Kommunikation der ansonsten getrennten Kreisläufe überleben. Hier fand die erste Katheterintervention ihren segensreichen Nutzen: Mittels Balloon wurde das sog. Rashkind-Manöver durchgeführt, die Atri-

oseptostomie, welche eine verlässliche Vorhofkommunikation mit Shunt von linksatrial (pulmonalvenös) nach rechtsatrial etablierte.

Mittels dieser Intervention überlebten Kinder mit ausgeprägter Zyanose, bis sie anfänglich im Schulalter, später mit sechs Lebensmonaten der physiologischen Korrekturoperation (Vorhofumkehroperation) zugeführt wurden.

Die Transposition der großen Arterien ist das zweithäufigste zyanotische Vitium (5% aller angeborenen Herzfehler). Männer sind dreimal häufiger betroffen.

Der Internist wird Patienten mit Transposition der großen Arterien nicht (mehr) zyanotisch vorfinden. Die meisten Erwachsenen mit Transposition der großen Arterien haben eine sog. Vorhofumkehroperation erhalten (Typ Mustard oder Senning). Vor 25–30 Jahren wurden die ersten erfolgreichen anatomischen Korrekturoperationen durchgeführt (arterielle Switch-Operation).

Bei der Vorhofumkehroperation bleibt die Diskordanz der Ventrikel in Bezug auf die großen Arterien: der morphologisch rechte Ventrikel bleibt Systemventrikel – mit all den potenziellen Nachteilen, bedingt durch die andersartige Ventrikelarchitektur. Die meisten Patienten haben nach erfolgreicher Operation einen sehr erfreulichen Verlauf in der Kindes- und Adoleszenzphase, sind gut belastbar und haben wenige Rhythmusprobleme. Mit dem Eintritt in das Erwachsenenalter nehmen Rhythmusstörungen und zunehmend Funktionsstörungen des Systemventrikels zu.

Patienten nach erfolgreich durchgeführter arterieller Switch-Operation zeigen geringere Probleme im Langzeitverlauf (► Abschn. »Arterial Switch-Operation«, S. ■).

Der initiale Befund der einfachen Transposition, zyanotisch aber ohne Herzgeräusch, wird im Erwachsenenalter nicht mehr vorgefunden. Der systolische Geräuschbefund entsteht bei nach Vorhofumkehr operierten Patienten an der AV-Klappe des Systemventrikels – durch Insuffizienz der Trikuspidalklappe.

EKG. Das EKG zeigt im Erwachsenenalter einen langsamen Sinusrhythmus oder Ersatzrhythmus aus dem AV-Knotenbereich nach Vorhofumkehr. Regelmäßige Holter-Untersuchungen müssen wegen der erhöhten Inzidenz von symptomatischen Bradykardien bei Sinusknotendysfunktion und/oder atrialen Tachykardien (atypisches, narbenbedingtes Vorhofflattern) durchgeführt werden.

Echokardiographie. Die Echokardiographie dokumentiert Morphologie und Funktion im postoperativen Verlauf unter besonderer Berücksichtigung der Ventrikel, der Vorhöfe, der AV-Klappen und assoziierter Anomalien.

Herzkatheter. Die Herzkatheteruntersuchung wird zunehmend zur katheterinterventionellen Behandlung genutzt. Elektrophysiologie mit der Möglichkeit zur Ablationsbehandlung sollte vorgehalten werden. Defekte im atrialen Tunnelsystem (»Baffle«), venöse und Baffle-Obstruktionen können vorzugsweise interventionell mittels Ballon und Stent – bei entsprechender Indikation – behandelt werden. Eine Darstellung des koronararteriellen Systems ist routinemäßig mit durchzuführen.

Unoperiert ist die Transposition der großen Arterien nicht mit dem Leben vereinbar. Der Internist wird nur operierte – aktuell vorzugsweise mit Vorhofumkehroperation behandelte – Patienten sehen.

Behandlungsindikationen

Die Operationsindikation ist obligat.

Chirurgische Behandlung

Vorhofumkehroperation. Unterschiedliche Präferenzen der Herzchirurgen und der jeweiligen herzchirurgischen Ära bestimmen die vielfältigen Modifikationen der Vorhofumkehroperationen. Die häufig angewandte Mustard-Operation wird mit kardiopulmonalem Bypass bei mäßiger Hypothermie durchgeführt. Im Prinzip wird Patch-Material so zurechtgeschnitten und auf die dorsale Vorhofwand – nach Exzision des Septums – durch sorgfältige Nahttechnik so angebracht, dass die obere und untere Hohlvene quasi über das »Baffle« auf die gegenüberliegende AV-Klappe (Mitralklappe) getunnelt werden. Das pulmonalvenöse Blut umfließt auf der Gegenseite das »Baffle« und erreicht die AV-Klappe des Systemventrikels (Trikuspidalklappe). Der Koronarvenensinus drainiert zumeist in den pulmonalvenösen Vorhof (geringe Hypoxämie).

Das Prinzip der Vorhofumkehroperation nach Senning entspricht funktionell dem Verfahren nach Mustard. Der Unterschied liegt in dem geringeren Einsatz von Fremdmaterial für das »Baffle« – es kommen überwiegend Wandmaterial der eigenen Vorhöfe und Perikard zur Verwendung.

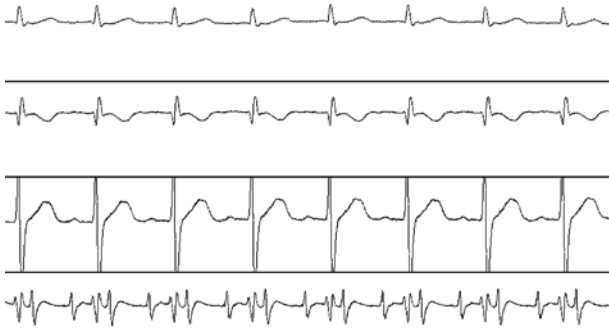
Arterial Switch-Operation. Bei der Switch-Operation werden mit kardiopulmonalem Bypass in kurzem Stillstand bei mäßiger Hypothermie Pulmonalarterie und Aorta durchtrennt und in ihre anatomisch korrekte Position umgesetzt. Dieser, vor 25–30 Jahren beginnend, durchgeführte Ansatz barg eine bedeutende perioperative Sterblichkeit wegen des gleichzeitig notwendigen Umimplantierens der Koronararterien in den ersten Lebensstagen. Die Vorhofumkehr bot wesentlich stabilere Sofortergebnisse, was die nur langsame Akzeptanz der Switch-Operation erklärt.

Rastelli-Operation. Bei Transposition mit großem Ventrikelseptumdefekt und schwerer linksventrikulärer Ausflusstraktobstruktion wird die Pulmonalarterie vom linken Ventrikel abgesetzt und der große Ventrikelseptumdefekt mittels Patch-Material, eingenäht in Richtung Aortenwurzel, verschlossen, so dass ein intraventrikulärer Tunnel entsteht, der den linken Ventrikel mit der Aorta verbindet. Der rechte Ventrikel wird dann über ein klappentragendes Konduit mit der Pulmonalarterie konnektiert. Die meisten Langzeitergebnisse für Erwachsene liegen bislang für Patienten mit Vorhofumkehroperationen vor. Hierbei liegt die Überlebensrate für alle Formen der Transposition (einschließlich der komplexen) nach 20 Jahren bei 75% und nach 25 Jahren bei 65%. Bei der einfachen Transposition liegt die Überlebensrate nach 25 Jahren bei 80%.

Den meisten Patienten nach Vorhofumkehroperation geht es bis zum 3. oder 4. Lebensjahrzehnt subjektiv gut und die Leistungsbreite ist zufriedenstellend. Die wichtigste Todesursache im Langzeitverlauf steht im Zusammenhang mit einem plötzlichen, wahrscheinlich rhythmusbedingten Herztod. Erschwerend treten Dysfunktion des (morphologisch rechten) Systemventrikels und »Baffle«-Obstruktionen hinzu.

Anatomische und funktionelle Rest- und Folgezustände nach Vorhofumkehroperation bei TGA

Bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen, »Baffle«-Lecks, system- und pulmonalvenöse Obstruktionen, Subpulmonalstenosen, Trikuspidalklappeninsuffizienz und Funktions-



■ **Abb. 18.5.** Atriale Tachykardie (narbenbedingtes atypisches Vorhofflattern): mittels transösophagealer EKG-Ableitung kann die 2:1-Vorhof-Ventrikelüberleitung dokumentiert werden (untere Ableitung)

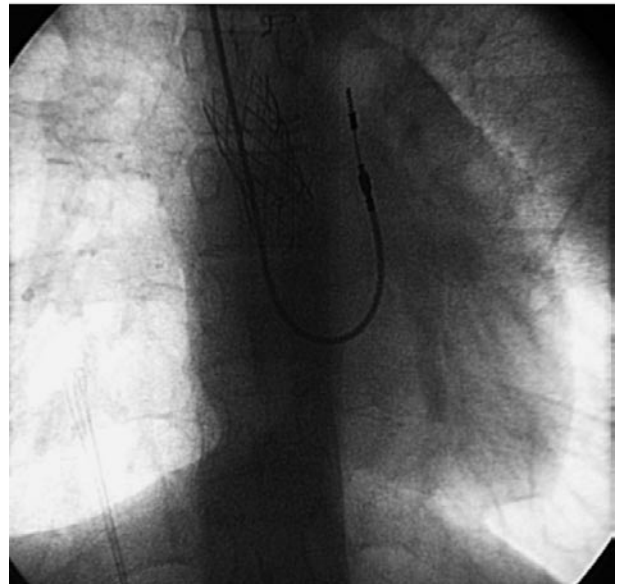
störungen des Systemventrikels sind die wichtigsten Komplikationen im Langzeitverlauf nach Vorhofumkehroperationen (■ Abb. 18.5).

Herzrhythmusstörungen. Relevante Probleme im Langzeitverlauf stellen Herzrhythmusstörungen dar. Die Prävalenz eines kranken Sinusknotensyndroms zeigt sich bei über Zwanzigjährigen mit langsamem AV-Knoten-Ersatzrhythmus bei etwa 50% der Patienten – besonders im Schlaf. Relevant ist auch die Neigung zu atrialen und ventrikulären Arrhythmien. Etwa 20% der Patienten haben nach dem 20. Lebensjahr nachweislich Episoden von Vorhofflattern. Konsequente Untersuchungen mit den Optionen der 3D-Mapping-Dokumentation des Makro-Reentry für zielgenaue Ablationsbehandlung sind in diesen Fällen indiziert. Anhaltende Herzfrequenzen unter 40/min können eine Schrittmacherbehandlung erforderlich machen (15–20% der Patienten erhalten ein Schrittmachersystem).

- Patienten nach Vorhofumkehroperation mit einem Herzrhythmus von 110–120/min sind hochgradig verdächtig, eine Vorhofftachykardie mit 2:1-Überleitung zu haben. Aus Voruntersuchungen sollte der P-Wellen-Vektor mit der jeweils aktuellen Aufzeichnung verglichen werden. Im Holter-EKG fällt die geringe Herzfrequenzvariabilität auf. Adenosin kann die Flutterwellen demaskieren. Eine transösophageale EKG-Ableitung zeigt die P-Wellen, wenn sie im Oberflächen-EKG in der T-Welle verborgen sind.

Shunt-Verbindungen auf Vorhofebene (Baffle-Lecks) mit geringer hämodynamischer Bedeutung über das »Baffle« sind häufig – größere Defekte mit Volumenbelastung sind selten. Die Shunt-Richtung ist sehr variabel, klinisch meist irrelevant. Klinisch lassen sich diese Shunts meist nicht erfassen. Bei genauer transösophagealer echokardiographischer Analyse oder bei der Herzkatheteruntersuchung sind sie meist Zufallsbefunde. Relevante Shunts können mittels interventioneller Verschlussstechniken behandelt werden.

Obstruktionen des system- oder pulmonalvenösen Vorhofsystems. Diese entstehen im Verlauf durch Nahttechnik, Schrumpfung des »Baffle«-Materials, überschießender Bindegewebsbildung und ähnlichen Bedingungen. Diese Obstruktionen sind ein häufiges Problem und müssen auch im längeren Verlauf sorgfältig diagnostisch abgefragt werden. Patienten mit einer kompletten Hohlvenenverlegung können den Verschluss über



■ **Abb. 18.6.** Interventionelle Eröffnung der komplett obliterierten oberen Hohlvene infolge einer Mustard-Korrektur bei Transposition der großen Arterien. Nach Stützung des Revaskularisationsergebnisses mittels Wallstent konnte im Verlauf ein endovaskuläres Elektrodensystem zur SM-Behandlung der Sinusknotendysfunktion eingebracht werden

einen Umgehungskreislauf über die V. azygos kompensieren und klinisch unauffällig bleiben. Klinisch kann jedoch auch ein konstantes Vorlastdefizit relevant werden. Pulmonalvenenobstruktion kann zu einer irreversiblen Vaskulopathie führen. Diagnostizierte Obstruktionen sollten primär mit Hilfe interventioneller Katheterinterventionstechniken angegangen werden (■ Abb. 18.6). Hämodynamisch relevante pulmonalvenöse Obstruktionen erfordern meist eine Reoperation.

Trikuspidalklappeninsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz nach Vorhofumkehroperation hat überwiegend funktionelle Ursachen. Eher betroffen sind komplexe Formen der Transposition. Gefügedilatation bei Funk-

tionsstörungen des Systemventrikels begünstigt eine Regurgitation der Trikuspidalklappe. Die Behandlung zielt primär auf die Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion ab. Die chirurgische Behandlung mit Raffung des Klappenrings, Trikuspidalklappenrekonstruktion oder -ersatz kann erforderlich werden. Bei fortgeschrittener Rechtsherzinsuffizienz führen diese Eingriffe eher nicht zu längerfristigen Erfolgen. Seit Beginn der Vorhofumkehroperationen bestand Sorge, ob und wie lange der rechte Ventrikel im Langzeitverlauf in der Lage sei, adäquat als Systemventrikel zu fungieren. Ein Versagen des Systemventrikels tritt häufig erst im 3., 4. oder 5. Lebensjahrzehnt auf. Viele Patienten sind völlig unbeeinträchtigt. Alter der Patienten bei Operation, damit Dauer der primären Zyanosephase, Ära der Herzchirurgie sind für die Langzeitergebnisse relevant.

Arterielle Switch-Operation. Umfangreichere Daten über Erwachsene mit arterieller Switch-Operation liegen noch nicht vor. Zu den bekannten Problemen gehören Insuffizienz der Neo-aortenklappe, Obstruktionen des rechtsventrikulären Ausflustraktes, periphere Pulmonalstenosen, supra- und subaortale Aortenstenosen, Koronararterienstenosen, Ventrikelfunktionsstörungen sowie Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen). Die meisten Patienten nach arterieller Switch-Operation sind wenig beeinträchtigt.

Rastelli-Operation. Die Rastelli-Operation ist wegen Ersatz der klappentragenden Konduits im Laufe des Wachstums vor Erreichen des Erwachsenenalters problematisch. Alternativen zur Reoperation zeigen sich durch die interventionelle Klappenbehandlung auf.

Jährliche Nachuntersuchungen sind erforderlich, in Abhängigkeit von den individuellen Befunden auch häufiger.

Eine Endokarditisprophylaxe ist gemäß den neuen Richtlinien nicht generell empfohlen; bei Patienten nach Stent-Implantation empfehlenswert.

Keine generellen Einschränkungen in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten. Patienten mit Rhythmusproblemen müssen besonders bezüglich ihrer Leistungsobergrenzen eingestuft werden. Der Aktivitätsgrad kann von den meisten Patienten recht gut selbst eingeschätzt werden.

18.9 Funktionell univentrikuläre Herz-Kreislauf-Verhältnisse (sog. Fontan-Zirkulation)

Definition

Imbalancen der Ventrikelproportionen, fehlende Anlage eines vollständigen Ventrikels, die ein Leben mit einem Zweikammersystem nicht ermöglichen, werden als **funktionell univentrikuläre Herzen** kategorisiert. Typisches Beispiel für die linksventrikuläre Dominanz ist die Trikuspidalatresie und für die rechtsventrikuläre Dominanz das hypoplastische Linksherz.

Es gibt eine Reihe komplexer angeborener Herzfehler, die alle als selten, d. h. etwas weniger als 1% aller angeborenen Herzfehler, eingestuft werden, bei denen ein biventrikuläres Kreislaufsystem nicht funktionieren kann. Funktionell univentrikuläre Herz-Kreislauf-Verhältnisse wie das hypoplastische Linksherzsyndrom können über eine Serie von abgestuften operativen Eingriffen

langzeitpalliiert werden. Am Ende der stufenweisen Therapie steht die Kreislaufftrennung im Sinne der sog. Fontan-Zirkulation. Bis zur Kreislaufftrennung imponiert eine mehr oder weniger ausgeprägte Zyanose als Hauptsymptom, wie auch bei Mitralatresie, Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, »double inlet left ventricle«, etc.

Pathologische Anatomie

Ein vollständiger Ventrikel hat drei Untereinheiten: einen Einlassteil, einen trabekulierten apikalen Teil und einen Auslassanteil.

Bei der Trikuspidalklappenatresie fehlt beispielsweise der rechtsventrikuläre Einflustrakt. An Stelle der Klappe wird eine fibröse Membran oder ein fibromuskuläres Diaphragma (»imperforate valve«) nachgewiesen. Der zentralvenöse Abstrom erfolgt über den obligat weit offenen Defekt in der Fossa ovale.

Pathophysiologie

Auf Ventrikelhöhe kommt es zur Durchmischung des pulmonalvenösen und systemvenösen Blutes mit konsekutiver Zyanose. Über den Ventrikelseptumdefekt gelangt das Mischblut über eine Auslasskammer (»ventricular pouch«) in die Pulmonalarterie, oder bei Malpositionsstellung der großen Arterien, hierüber in die Aorta.

Konditionen mit angeborenen, funktionell univentrikulären Herzen sind selten, das zugrunde liegende morphologische Substrat ist sehr heterogen. Patienten mit hypoplastischem Linksherz nehmen seit den zunehmenden Behandlungserfolgen in den großen Zentren den zweitwichtigsten zyanotischen Rang bei Herzfehlern in der Neugeborenenphase ein. In Deutschland wird von ca 130 Geburten von Neugeborenen mit hypoplastischem Linksherz pro Jahr ausgegangen.

Die klinischen Befunde bei funktionell univentrikulären Herzen hängen von der zugrunde liegenden pathologischen Anatomie ab und sind initial sehr variabel: von der primären Abhängigkeit des offenen Ductus bis zur pulmonalen Überflutung durch Rezirkulation.

Im Zentrum der Diagnostik steht die Echokardiographie. Magnetresonanztomographie und Computertomographie nehmen an Bedeutung bei den komplexen Vitien ständig zu.

Unoperiert sind diese Herzfehler nicht mit dem Leben vereinbar. Gelegentlich bleibt bei ductusabhängigen Vitien der Ductus art. spontan für einige Wochen offen.

Behandlungsindikationen

Bis auf wenige Ausnahmen werden heute alle Kinder mit funktionell univentrikulären Herzen palliativ operiert.

Der Ductus art. kann über Tage, in Einzelfällen bis Wochen medikamentös mit intravenös appliziertem Prostaglandin offengehalten werden, wenn die Ductusdurchblutung erforderlich ist. Alternativ können zum Offenhalten des Ductus art. auch Koronarstenosen interventionell im Herzkatheterlabor eingebracht und bei der nachfolgenden Operation durch den Herzchirurgen wieder entfernt werden.

Chirurgische Behandlung

Ziel der Palliativoperation ist eine ausreichende Lungenperfusion für die ersten 4–5 Lebensmonate, die ein befriedigendes, seitengleiches Wachstum der Pulmonalarterien sicherstellt. Verhindert werden muss eine kritische Volumenbelastung der Pulmonalarterien, welche die Neugeborenen vital bedrohen kann, und um

die Fontan-Zirkulation im weiteren Verlauf nicht zu vereiteln. Bei zuvor ductusabhängiger Pulmonalperfusion wird in aller Regel ein GoreTex-Shunt vom Herzchirurgen aortopulmonal installiert. Zuletzt werden auch interventionelle Stent-Behandlungen zur Offenhaltung des Ductus arteriosus als Alternative zur Herzchirurgie, palliativ bis zur Kreislaufftrennung durchgeführt.

Heute wird seit etwa 10-15 Jahren zur Kreislaufftrennung im Sinne der Fontan-Zirkulation nach dieser ersten Palliativmaßnahme, welche die Veränderungen des initial hohen Lungenperfusionswiderstands postnatal überbrückt, in weiteren zwei Schritten vorgegangen: Im Alter von etwa 5 Monaten ist der Patient ausreichend gewachsen und insbesondere der pulmonalarterielle Perfusionswiderstand abgefallen. Dann wird unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine eine partielle cavopulmonale Anastomose angelegt. Dabei wird die obere Hohlvene vom rechten Vorhof abgesetzt und End-zu-Seit mit der linken Pulmonalarterie anastomosiert (und der nun zu kleine GoreTex-Shunt oder der Stent im Ductus entfernt). Nach 2-3 Wochen hat der Kreislauf sich adaptiert, und die ambulante Betreuung setzt wieder ein. Die Zyanose besteht weiter: Das systemvenöse Blut perfundiert aus den Kopf- und Armvenen passiv in die Pulmonalarterie, venös aus Rumpf und Beinen in den gemeinsamen Vorhof, wo es sich mit dem pulmonalvenösen Blut mischt. Im Alter von 2-3 Jahren wird dann erneut mit Herz-Lungen-Maschine operiert. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt die Kreislaufftrennung, bei welcher die untere Hohlvene vom Vorhof abgesetzt und mit der Pulmonalarterie End-zu-Seit anastomosiert wird. Zu diesem Zeitpunkt ist die Zyanose beseitigt. Die Pulmonalarterie wird passiv perfundiert (Motor ist die Atemexkursion des Thorax, die Muskelpumpe zusammen mit den Venenklappen und die »Saugkraft des Vorhof-/Ventrikelsystems transpulmonal).

Vorteil der Fontan-Zirkulation gegenüber der Shuntperfusion der Lunge ist die Volumenentlastung (■ Abb. 18.7).

Die postoperativen Residualbefunde sind von den jeweils durchgeführten chirurgisch/interventionellen Maßnahmen abhängig.

Grundlagen der Fontan-Operation. Die Fontan-Operation geht zurück auf erste Ansätze Mitte der 1970-er Jahre. Inzwischen werden sehr viele verschiedene Varianten und Modifikationen gezählt, um bei komplexen angeborenen Herzfehlern eine Langzeitpalliation zu etablieren, bei denen es chirurgisch nicht möglich ist, ein Herz-Kreislauf-System mit zwei getrennten Ventrikeln (»biventricular repair«) zu garantieren.

Bei der Fontan-Operation werden Lungen- und Systemkreislauf getrennt und in Serie geschaltet. Bei diesem Operationsprinzip wird das zentralvenöse Blut ohne einen zwischengeschalteten Ventrikel passiv in den Lungenkreislauf geleitet. Ein Ventrikel arbeitet als Saug-Druck-Pumpe vor dem Systemkreislauf.

Die original Fontan-Operation war so konzipiert, wurde aber u. a. wegen Homograftklappenkomplikationen bald modifiziert: 1) End-zu-End-Anastomose der durchtrennten distalen rechten Pulmonalarterie mit der V. cava superior; 2) End-zu-End-Anastomose des rechten Vorhofohres mit dem durchtrennten proximalen Ende der rechten Pulmonalarterie (PA) über einen klapptragenden Homograft, 3) Verschluss des Vorhofseptums; 4) zweite Homograftklappe in die V. cava inferior; 5) Ligatur des PA-Stammes.

Rest- und Folgezustände nach Fontan-Operation. Viele Patienten sind postoperativ in gutem klinischen Zustand (NYHA I–II).



■ **Abb. 18.7.** Angiographie einer kompletten cavopulmonalen Anastomose: Beide Hohlvenen sind mit der Pulmonalarterie konnektiert. Eine zunächst sinnvolle Fenestration aus dem lateralen Tunnel in den pulmonalvenösen Vorhof ist mittels »Schirmchen« interventionell verschlossen worden

Erwachsene zeigen jedoch im Langzeitverlauf eine eingeschränkte Belastbarkeit. Patienten mit Fontan-Zirkulation können ihr Herzminutenvolumen bei Bedarf verdoppeln, Individuen mit normaler biventrikulärer Funktion verfünfbis- bis verzehnfachen. Schnelle Anpassungen an körperliche Leistungen gelingen nicht sehr gut – Ausdauerbelastung und Training wird sehr empfohlen.

Für funktionell univentrikuläre Herzen ist heute eine Langzeitpalliation – keine Korrekturoperation – möglich. Die ersten nach dem Fontan-Prinzip operierten Patienten sind heute zum Teil über 40 Jahre alt. Im Verlauf der letzten vier Jahrzehnte hat die Operation viele Modifikationen erfahren, und weltweit wurde ein großer Zuwachs an Erfahrungen gesammelt. Viele der Patienten aus der Pionierzeit haben Probleme mit der Ventrikelfunktion, Kollateralgefäßbildungen in der Lunge und anderen Organen bei erhöhtem zentralvenösem Druck, Herzrhythmusstörungen und Eiweißverlustsyndrom. Eine direkte Vergleichbarkeit der Operationsergebnisse nach Änderung der Strategien mit neueren Verfahren ist zum Teil erheblich erschwert. Die Lebensqualität ist insgesamt nach Umsetzung entscheidender Modifikation deutlich gestiegen und sportliche Betätigung nach Fontanisierung ausdrücklich erwünscht. Zerebrale Beeinträchtigungen, z. B. mentale Retardierungen, sind keine typische Komplikation der dreizeitigen Operation bei funktionell univentrikulärem Herz, u. a. weil größtmögliche Anstrengungen für optimale zerebrale Protektion im Rahmen der Herz-Lungen-Maschinen-Operationen unternommen werden.

Patienten mit funktionell univentrikulären Herzen mit Fontan-Zirkulation werden zweimal jährlich nachuntersucht. Die Betreuung von Patienten mit Fontan-Zirkulation erfordert ein geschultes Team mit sehr viel Erfahrungen in der Langzeitbetreuung, den Möglichkeiten der chirurgischen und interventionellen, herzkathetergestützten Behandlung. Große Bedeutung hat für diese Patientengruppe eine kompetente psychosoziale Betreuung.

Mögliche Komplikationen im Follow-up

- Nachlassende Ventrikelfunktion und AV-Klappeninsuffizienz. (Jüngere Beobachtungen zeigen, dass ein primär dominant linksventrikuläres System nicht obligat einem morphologisch rechtsventrikulären System gegenüber Vorteile aufweist)
- Pleura- und Perikardergüsse, Aszites
- Protein-Verlust-Enteropathie
- Obstruktionen im Anastomosenbereich
- Atriale Tachykardien (Vorhofflattern/Vorhofflimmern)
- Pulmonale arteriovenöse, systemikohepatische oder venovenöse Malformationen, Shunts auf Vorhofebene mit Wiederauftreten der Zyanose
- Thromboembolien (System- und Lungenembolien),
- Obstruktion der rechtsseitigen Lungenvenen
- »Plastik«-Bronchitis

Eine Endokarditisprophylaxe ist gemäß den neuen Richtlinien nicht generell empfohlen. Bei Patienten mit Zyanose wird eine Endokarditisprophylaxe empfohlen, ebenso ist nach Stent-Implantation eine Endokarditisprophylaxe empfehlenswert.

Keine generellen Einschränkungen in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten. Ausdauersportarten sind empfehlenswert. Patienten mit Rhythmusproblemen müssen gesondert bezüglich ihrer Leistungsgrenzen eingestuft werden. Der Aktivitätsgrad kann von den meisten Patienten recht gut selbst eingeschätzt werden.

18.10 Eisenmenger-Reaktion

Definition

Als **Eisenmenger-Reaktion** versteht man den Anstieg des pulmonalarteriellen Perfusionswiderstandes auf Werte über den systemarteriellen Widerstand bei nichtoperierten Patienten mit bedeutsamen Shunt-Vitien, bei denen aus dem Shunt initial von systemarteriell nach pulmonalarteriell die Shunt-Richtung umkehrt und Zyanose resultiert.

Pathophysiologie

Die Gruppe der Rezirkulationsvitien, die eine Eisenmenger-Reaktion verursachen, ist heterogen. Die häufigsten Herzfehler mit primärem Links-Rechts-Shunt, die zu einer Eisenmenger-Reaktion geführt haben, sind u. a. der Ventrikelseptumdefekt, der atrioventrikuläre Septumdefekt und der Ductus arteriosus persistens.

Bei großen Defekten bewirkt die Dauer des unobstruierten Einwirkens von vermehrten Blutvolumina, besonders aber die Dauer von vermehrten Blutvolumina mit zusätzlicher Druckbelastung auf das pulmonale Gefäßbett einen Umbau, der in einer irreversiblen pulmonalarteriellen Vasculopathie endet.

Die Vasculopathie bewirkt eine Obstruktion, aus der sich Pulmonalarteriendilatation, eine konzentrische rechtsventrikuläre Hypertrophie, rechtsatriale Hypertrophie, rechtsseitige Klappendilatationen mit Fibrose bis hin zur Kalzifizierungen der Pulmonalarterien entwickeln.

Die Anzahl der Patienten mit Eisenmenger-Reaktion ist gering und in der Tendenz abnehmend, weil die Operationsmöglichkeiten für Patienten mit angeborenen Herzfehlern sich deutlich verbessert haben und die flächendeckenden Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter im deutschsprachigen Raum Herzfehlerpatienten mit sehr großer Effizienz identifizieren und geeigneten Therapieformen zuführen lassen. Eine Geschlechtsprädisposition scheint nicht vorzuliegen.

Führend ist die Beeinträchtigung, wegen des limitierten pulmonalarteriellen Flusses das Herzminutenvolumen bei Bedarf zu steigern. Hinzu kommen alle Komplikationen der chronischen Zyanose: Abgeschlagenheit, Hyperviskosität durch die reaktive Erythrozytose, Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen, Hämoptysen, zerebrale Infarkte, Hirnabszesse, Synkopen, Arrhythmien, Herzinsuffizienz.

Neben den kardiovaskulären Diagnoseverfahren sind Laborwerte wie Blutbild, Gerinnungsstatus, Nierenfunktion, Serumkonzentrationen von Eisen, Bilirubin und Harnsäure von Relevanz.

Die Herzkatheterdiagnostik ist obligat zur Quantifizierung des Lungengefäßwiderstandes. Die angiographische Darstellung der Lungengefäße birgt ein erhöhtes Risiko mit möglicher Todesfolge im Herzkatheterlabor.

Die meisten Eisenmenger-Patienten leben länger als 20–30 Jahre. Nach 10 Jahren liegen die Überlebensraten bei 80%; nach 15 Jahren bei 75% und nach 25 Jahren bei 40%. Einzelne Patienten erreichen das 4. oder 5. Jahrzehnt.

Auffallend, aber nicht ursächlich geklärt ist, dass die Prognose deutlich besser ist als bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie.

Schwangerschaft und nichtkardiale, einfache chirurgische Eingriffe sind für die Patienten lebensbedrohlich. Todesursachen sind akutes Rechtsherzversagen, ventrikuläre Tachykardien, Hämoptysen bzw. intrapulmonale Blutungen, pulmonale Thromboembolien, Hirnabszesse sowie Thromboembolien.

Die mütterliche Letalität in einer Schwangerschaft liegt bei 50%. Todesfälle treten während der Entbindung sowie in den ersten Wochen post partum auf (Thromboembolien, Hypovolämie, Präeklampsie).

Bei Patientinnen mit Eisenmenger-Reaktion ist die Spon-tanabortrate und Gefahr der Frühgeburt sehr hoch.

! Cave

Kontrazeption mit Östrogen bedingt ein hohes Thrombose-risiko.

Leistungsbeschränkungen, Vermeidung von peripherer Vasodilatation z. B. durch Alkohol, heiße Bäder, Sauna usw. Dehydratation, Fieber und Blutverluste sollten umgehend behandelt werden. Es besteht bakterielle Endokarditisgefahr und daher die Notwendigkeit einer besonderen Körperhygiene, Haut- und Zahnpflege.

Möglichst keine medikamentöse Senkung des systemarteriellen Widerstandes, möglichst keine Diuretika, keine Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen, keine Östrogene wegen der Thromboembolien. Moderne Intrauterinpressare und die Minipille bieten Alternativen.

🔍 Wichtigste Maxime: Das labile Gleichgewicht nicht beeinflussen!

Über den Nutzen einer Sauerstofflangzeittherapie existieren bei Erwachsenen keine Daten. Subjektive Besserung durch Sauerstoffduschen wurde bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand beobachtet.

Ob Langzeiteffekte durch Prostanoid- oder Endothelinantagonisten zu erzielen sind, ist derzeit noch unklar, kurzzeitig werden Besserungen der Lebensqualität gesehen.

Derzeit liegen nur vereinzelte Daten vor, welche dafür sprechen, dass die chronisch-kontinuierliche Gabe von Prostanoiden Überlebensrate, Lebensqualität und Leistungsbreite von Patienten mit pulmonaler Hypertonie infolge angeborener Vitien verbessern kann.

Die Phlebotomie kann durch die intravasalen Volumenschwankungen zum Schock führen. Häufigere und größere Aderlässe können zum Eisenmangel führen.

Ausgleich von Eisenmangel kann einen raschen Hämatokritanstieg und Hyperviskosität bedingen.

Chirurgische Behandlung

Als kardiochirurgische Behandlungsoption ergibt sich ausschließlich die Transplantation. Dies beinhaltet die Einzellungen-Transplantation mit gleichzeitiger intrakardialer Korrektur; die bilaterale Lungentransplantation mit gleichzeitiger intrakardialer Korrektur oder die kombinierte Herz-Lungen-Transplantation.

Der optimale Transplantationszeitpunkt ist schwierig festzulegen.

Nach Transplantation beim Eisenmenger-Syndrom liegt die Überlebensrate für die Lungentransplantation nach 4 Jahren unter 50%. Nach Herz-Lungen-Transplantation zeigt sich eine 10-Jahres-Überlebensrate von unter 30%.

Das Kontrollintervall richtet sich nach den individuellen klinischen Gegebenheiten. Zumindest halbjährliche Untersuchungen sind erforderlich.

Bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom ist eine Endokarditisprophylaxe bei entsprechender Indikation auch nach den neueren Richtlinien erforderlich.

Deutliche Einschränkungen in Bezug auf Reise- oder Sportaktivitäten sind zu bedenken. Der eingeschränkte Aktivitätsgrad kann von den meisten Patienten recht gut selbst eingeschätzt werden.

Internetadressen

www.dgk.org/leitlinien/

Canadian Cardiovascular Society Consensus document on Adult Congenital Heart Disease: www.cachnet.org

Adult Congenital Heart Association website: www.achaheart.org

The International Society for Adult Congenital Heart Disease website: www.isaccd.org

European Society of Cardiology: www.escardio.org

American Heart Association: www.americanheart.org

Weiterführende Literatur

Bédard E, Shore DF, Gatzoulis MA (2008) Adult congenital heart disease: a 2008 overview. *Br Med Bull* 85: 151–180

Brucknerberger E (2009) Herzbericht 2009, S. 97–114; http://www.brucknerberger.de/pdf/hzb22_09auszug.pdf

Canter CE, Shaddy RE, Bernstein D et al. (2007) Indications for heart transplantation in pediatric heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 115: 658–676

Deanfield J, Thaulow E, Warnes C et al. (2003) Management of grown up congenital heart disease. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 24:1035–1084

Lurz P, Bonhoeffer P, Taylor AM (2009) Percutaneous pulmonary valve implantation: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7: 823–833

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ (2008) Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II: Simple obstructive lesions. *Circulation* 117: 1228–1237

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr (2008) Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: Shunt lesions (Review). *Circulation* 117: 1090–1099

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF (2008) Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: Complex congenital heart disease (Review). *Circulation* 117: 1340–1350

Webb CL, Jenkins KJ et al. (2002) Collaborative care for adults with congenital heart disease. *Circulation* 105: 2318–2323

Erworbene Herzklappenfehler

M. Flesch

- 19.1 Mitralstenose – 425**
 - 19.1.1 Ätiologie und Pathologie – 425
 - 19.1.2 Pathophysiologie – 426
 - 19.1.3 Prognose – 426
 - 19.1.4 Klinische Symptome – 426
 - 19.1.5 Diagnostik – 426
 - 19.1.6 Therapie – 428
 - 19.2 Mitralinsuffizienz – 429**
 - 19.2.1 Ätiologie und Pathologie – 429
 - 19.2.2 Pathophysiologie – 430
 - 19.2.3 Prognose – 431
 - 19.2.4 Klinische Symptome – 431
 - 19.2.5 Diagnostik – 431
 - 19.2.6 Therapie – 432
 - 19.3 Mitralklappenprolapsyndrom – 433**
 - 19.3.1 Ätiologie und Pathologie – 433
 - 19.3.2 Pathophysiologie – 433
 - 19.3.3 Prognose – 434
 - 19.3.4 Klinische Symptome – 434
 - 19.3.5 Diagnostik – 434
 - 19.3.6 Therapie – 436
 - 19.4 Aortenstenose – 436**
 - 19.4.1 Ätiologie und Pathologie – 436
 - 19.4.2 Pathophysiologie – 436
 - 19.4.3 Prognose – 437
 - 19.4.4 Klinische Symptome – 437
 - 19.4.5 Diagnostik – 438
 - 19.4.6 Therapie – 440
 - 19.5 Aorteninsuffizienz – 441**
 - 19.5.1 Ätiologie und Pathologie – 441
 - 19.5.2 Pathophysiologie – 441
 - 19.5.3 Prognose – 441
 - 19.5.4 Klinische Symptome – 442
 - 19.5.5 Diagnostik – 442
 - 19.5.6 Therapie – 443
 - 19.6 Trikuspidalklappenstenose – 444**
 - 19.6.1 Ätiologie und Pathologie – 444
 - 19.6.2 Pathophysiologie – 444
 - 19.6.3 Prognose – 445
 - 19.6.4 Klinische Symptome – 445
 - 19.6.5 Diagnostik – 445
 - 19.6.6 Therapie – 446
 - 19.7 Trikuspidalklappeninsuffizienz – 446**
 - 19.7.1 Ätiologie und Pathologie – 446
 - 19.7.2 Pathophysiologie – 446
 - 19.7.3 Prognose – 446
 - 19.7.4 Klinische Symptome – 446
 - 19.7.5 Diagnostik – 446
 - 19.7.6 Therapie – 447
 - 19.8 Pulmonalstenose – 448**
 - 19.9 Pulmonalklappeninsuffizienz – 448**
 - 19.9.1 Ätiologie und Pathologie – 448
 - 19.9.2 Pathophysiologie – 448
 - 19.9.3 Prognose – 448
 - 19.9.4 Klinische Symptome – 448
 - 19.9.5 Diagnostik – 448
 - 19.9.6 Therapie – 449
 - 19.10 Prothetischer Herzklappenersatz – 449**
 - 19.10.1 Klappenprothesentypen – 449
 - 19.10.2 Auswahl des Prothesentyps – 450
 - 19.10.3 Antikoagulation – 450
 - 19.10.4 Komplikationen – 451
- Literatur – 451**



Erkrankungen der Aorten- und der Mitralklappe machen den Großteil der klinisch relevanten erworbenen Herzklappenerkrankungen aus. Während in früheren Jahren Klappenfehler infolge eines zurückliegenden rheumatischen Fiebers oder einer infektiösen Endokarditis im Vordergrund standen, nimmt aufgrund einer effektiveren Antibiotikatherapie und damit einer besseren Behandlung dieser Grunderkrankungen die Inzidenz dieser Klappenveränderungen ab. An Bedeutung gewinnen dagegen degenerative Klappenveränderungen aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Menschen in den Industrienationen.

19.1 Mitralstenose

19.1.1 Ätiologie und Pathologie

Definition

Die Mitralstenose ist eine Obstruktion des linksventrikulären Einflusstraktes auf der Höhe der Mitralklappe meist als Folge von Veränderungen des Klappenapparates selbst.

In Folge kommt es zu einer verminderten Klappenöffnung während der diastolischen Füllungsphase des linken Ventrikels. Die Hauptursache für die Mitralstenose ist das rheumatische Fieber. Etwa 60% der Patienten mit einer isolierten Mitralstenose weisen ein rheumatisches Fieber in ihrer Anamnese auf. Zwei Drittel der

Patienten sind weiblich. Eine Mitralkstenose tritt bei rund 25% der Patienten mit rheumatischen Herzfehlern isoliert auf. In 40% der Fälle liegt zusätzlich eine relevante Mitralkappeninsuffizienz vor, bei den restlichen Patienten finden sich multivalvuläre Vitien, am häufigsten als Kombination mit einer Aorteninsuffizienz. Kongenitale Malformationen der Mitralklappe kommen selten vor und werden hauptsächlich bei Kindern sowie Jugendlichen beobachtet. Erworbene Ursachen außer der Mitralkstenose sind selten. Hierzu gehören linksatriale Myxome, linksatriale die Mitralklappe verlegende Thromben, Mukopolysaccharidose und schwere Mitralkappenringverkalkungen. Bei Patienten mit rheumatischem Fieber als Ursache für eine Mitralkstenose kommt es zu Verdickung und Kalzifizierung der Mitralklappenregel, zur Verklebung der Kommissuren sowie der Chordae und infolgedessen zu einer trichterförmigen Verengung und damit Verkleinerung der Mitralkappenöffnung. Die Verklebung der Chordae tendineae kann zusätzlich zu einer subvalvulären Mitralklappenstenose führen.

19.1.2 Pathophysiologie

Die Mitralklappenöffnungsfläche beträgt normalerweise 4–5 cm². Bis zu einer Reduktion der Mitralklappenöffnungsfläche (KÖF) unter 2,5 cm² kommt es zu keiner hämodynamischen Beeinträchtigung oder Symptomen. Fällt die KÖF unter 2,5 cm², spricht man von einer leichten Mitralkstenose. Bei mittelschweren Stenosen liegt die KÖF zwischen 1,5 und 1 cm², bei schweren Stenosen unter 1 cm². Mit abnehmender KÖF vergrößert sich der Druckgradient zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel. Kompensatorisch nimmt die Vorhofkontraktion bei Sinusrhythmus zu, sodass der transmitrale Blutfluss gleich bleibt und damit einem Rückstau des Blutes in den Pulmonalkreislauf entgegen gewirkt.

➤ Wichtige Einflussgrößen auf den Druckgradienten sind Herzfrequenz, Schlagvolumen und Mitralklappenregurgitation.

Während bei leichten bis mittelschweren Mitralkstenosen lediglich Belastungssituationen zu einer **pulmonalen Druckerhöhung** führen, sind bei einer KÖF unter 1,0 cm² die Drücke im Lungenkreislauf und das intrapulmonale Blutvolumen bereits in Ruhe erhöht. Dies führt über eine Zunahme der Lungensteifigkeit und konsekutiv der Atemarbeit zu einer weiteren Abnahme der Belastbarkeit bis hin zur Ruhedyspnoe und zum Lungenödem. Letzteres kann gelegentlich auch schon in früheren Stadien der Mitralkstenose, besonders nach akuten Belastungssituationen mit Tachykardien oder bei Tachyarrhythmien beobachtet werden.

Mit zunehmender Verengung der Klappe sind höhere transmitrale Gradienten zur Überwindung der Stenose erforderlich. Dies führt zu massiven Druckerhöhungen im kleinen Kreislauf, die in Extremfällen die systemischen Drücke übersteigen können.

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands mit morphologischem Umbau der Pulmonalgefäße (Mediahypertrophie und Intimafibrose). Hierdurch steigt die Ödemschwelle; dies schützt den Patienten bis zu einem gewissen Maß vor einem Lungenödem. Charakteristischerweise übersteigt der diastolische Pulmonalarterien-Druck zu diesem Zeitpunkt den linksatrialen Druck.

19.1.3 Prognose

Die Mitralkstenose ist typischerweise eine langsam kontinuierliche, oft lebenslange Erkrankung. Meist liegt zwischen einem rheumatischen Fieber und der Erstmanifestation von Symptomen eine Latenzzeit von 20–40 Jahren. Wenn Symptome auftreten, besteht häufig noch eine weitere Frist von 10 Jahren, bis diese behindernd wirken. Bei asymptomatischen oder minimal symptomatischen Patienten beträgt die Zehnjahresüberlebensrate über 80%; hierbei nehmen die Symptome bei 60% der Patienten nicht zu. Die Letalitätsrate steigt allerdings, wenn schwere Symptome auftreten. Hier beträgt die Zehnjahresüberlebensrate nur noch bis zu 15%. Bei Patienten mit einer schweren pulmonalen Hypertonie als Folge einer Mitralkstenose reduziert sich die mittlere Überlebensdauer auf 3 Jahre. In Mitteleuropa und Nordamerika ist der Verlauf meist noch schleicher, sodass die meisten Patienten in der fünften oder sechsten Lebensdekade symptomatisch werden. In der Regel sind Patienten, bei denen eine Valvotomie durchgeführt werden muss, älter als 65 Jahre.

19.1.4 Klinische Symptome

Viele Patienten erinnern sich in ihrer Vorgeschichte nicht an ein rheumatisches Fieber. Häufig stellt der akute Verlust der Vorhofkontraktion in Phasen mit paroxysmalem tachykarden Vorhofflimmern durch subjektiv empfundenes Herzklopfen das erste erkennbare Symptom der Erkrankung dar. Als führende Symptome finden sich meist eine Minderung der allgemeinen Leistungsfähigkeit sowie eine Belastungsdyspnoe bis hin zur Orthopnoe als Ausdruck einer akuten oder akut exazerbierten chronischen Lungenstauung.

In Abhängigkeit vom Ausmaß der pulmonalen Hypertonie kommt es zu Husten, v. a. nächtlich, z. T. mit blutig tingiertem Auswurf und selten auch zu einer Ruptur variköser Bronchialvenenäste mit Blutungskomplikationen.

Etwa 25% aller Patienten mit Mitralkstenose klagen über typisch geschilderte pektanginöse Beschwerden. Allerdings findet sich nur in etwa 50% der Fälle angiographisch eine KHK.

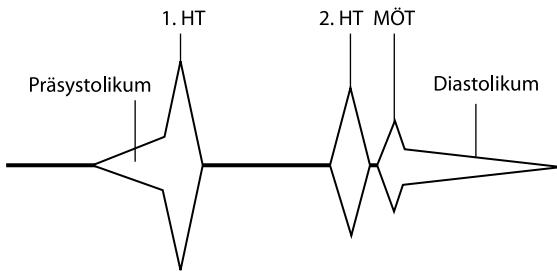
➤ Im Krankheitsverlauf erleiden ca. 20% aller Patienten systemische Embolien (Inzidenz 1,5–6/100 Patientenjahre; z. B. ischämische zerebrale Insulte, Niereninfarkte und periphere Embolien), die in 10–15% der Fälle letal verlaufen.

19.1.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Bei der Inspektion des Patienten mit fortgeschrittener Mitralkstenose fällt häufig eine typische, rötlich-livide Verfärbung der Wangen (Facies mitralis) auf. Eine gleichzeitig bestehende Zyanose wird sowohl durch einen gestörten pulmonalen Gasaustausch als auch durch eine vermehrte O₂-Ausschöpfung in der Peripherie verursacht. Zeichen der Links- und der Rechtsherzinsuffizienz können beobachtet werden.

➤ Der typische Auskultationsbefund der Mitralkstenose ist durch einen lauten, paukenden ersten Herzton, einen hochfrequenten Mitralklappenöffnungsston (MÖT; 0,08–0,11 s nach dem zweiten Herzton) und das anschließende niederfrequente Mesodiastolikum mit Dekrescendocharakter gekennzeichnet (■ Abb. 19.1).



■ **Abb. 19.1.** Auskultationsbefund bei Mitralklappenstenose

Je länger das Diastolikum anhält, desto schwerwiegender ist die Stenose; bei leichter Stenose kann es ganz fehlen.

Ein gelegentlich auskultierbares krescendoartiges Prästysolikum findet sich nur beim Sinusrhythmus durch die verstärkte Vorhofkontraktion. Bei einer relativen Pulmonalinsuffizienz aufgrund pulmonalerarterieller Hypertonie kann im dritten ICR links parasternal ein hochfrequentes Diastolikum auftreten (Graham-Steel-Geräusch), das nur schwer vom Geräusch einer Aorteninsuffizienz zu unterscheiden ist.

Ein linksatriales Myxom, das diastolisch in die Mitralklappe prolapiert, hat einen der Mitralklappenstenose täuschend ähnlichen Auskultationsbefund. Mithilfe der 2D-Echokardiographie können beide Krankheitsbilder allerdings eindeutig differenziert werden.

Elektrokardiogramm

Das Korrelat der kompensatorischen linksatrialen Hypertrophie ist das P-sinistroatriale. Im weiteren Verlauf tritt meist **Vorhofflimmern** auf. Erst bei fortgeschrittener Erkrankung verursacht die vermehrte Belastung des rechten Ventrikels eine Veränderung des Lagetypes in Richtung Steil- und schließlich Rechtstyp sowie die allmähliche Entwicklung von Rechtsherzhypertrophiezeichen.

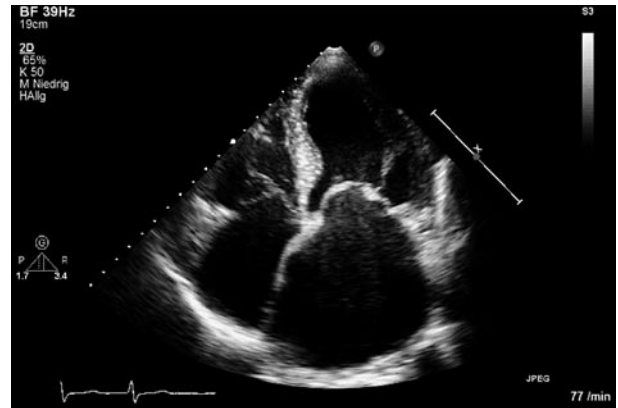
Thoraxröntgenaufnahme

Das Thoraxröntgenbild zeigt eine Vergrößerung des linken Vorhofs mit Spreizung der Trachealbifurkation und posteriorer Verlagerung des Ösophagus bei Bariumkontrastmittelfüllung. Auffällig sind als Zeichen der chronischen Lungenstauung meist auch eine basoapikale Umverteilung der Lungengefäßzeichnung und phrenikokostal erkennbare Kerley-B-Linien. Die fortgeschrittene pulmonale Hypertonie zeichnet sich durch verbreiterte zentrale Pulmonalarterien mit Kalibersprung zur Peripherie hin aus. Erst bei manifester Rechtsherzhypertrophie erscheint die Herzsilhouette insgesamt vergrößert.

Echokardiographie

Die Echokardiographie ermöglicht aufgrund gut reproduzierbarer morphologischer, funktioneller und hämodynamischer Parameter den direkten Nachweis und eine zuverlässige Graduierung der Mitralklappenstenose, die Beurteilung der rechtsventrikulären Größe und Funktion sowie den Nachweis begleitender Klappenpathologien.

- Die TTE ist die Methode der Wahl zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit bekannter Mitralklappenstenose und Änderungen der subjektiven Symptomatik sowie bei asymptomatischen Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Mitralklappenstenose.



■ **Abb. 19.2.** Echokardiographiebefund bei rheumatisch bedingter Mitralklappenstenose. (Dr. F. Dodos, Herzzentrum Köln)

In der 2D-Echokardiographie ist die Mitralklappenstenose durch die Dilatation des linken Vorhofs zusammen mit verdickten und deformierten Mitralsegeln, einer Fusion der Kommissuren und einer Reduktion der KÖF charakterisiert. Typisches Bewegungsmerkmal der stenosierten Mitralklappe ist eine eingeschränkte Exkursion der Segelspitzen mit diastolischer Vorwölbung des anterioren Segels in den linksventrikulären Ausflusstrakt (»doming«; ■ Abb. 19.2).

In der Mehrzahl der Fälle lassen sich die KÖF und so der Schweregrad der Mitralklappenstenose mithilfe der 2D-Echokardiographie planimetrisch im angepassten parasternalen Kurzachsenschnitt zuverlässig bestimmen. Zur besseren Konturabgrenzung kann ggf. die Farbdopplersonographie eingesetzt werden.

! Cave

Bei stark verkalkten Klappen wird die KÖF unterschätzt, bei inkorrekt, tangentialer Wahl der Schnittebene aber möglicherweise auch überschätzt.

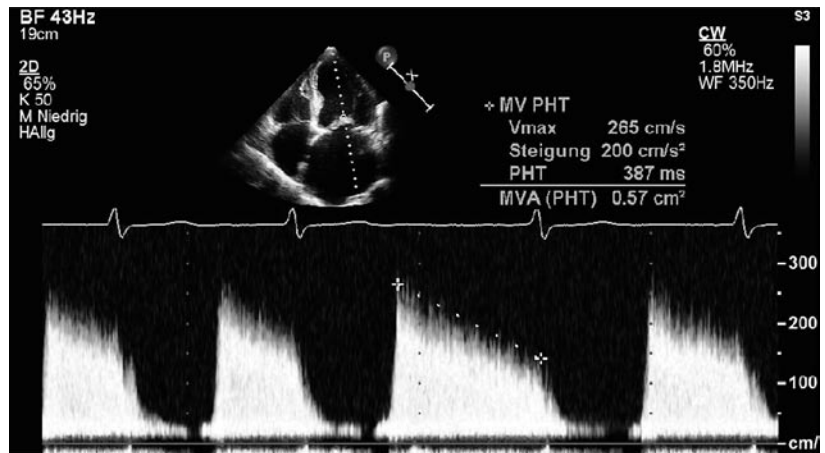
Neben der 2D-Echokardiographie ermöglichen insbesondere Dopplersonographiemessungen eine sehr genaue Analyse des Schweregrads einer Mitralklappenstenose. Durch die Abnahme der KÖF erfolgen eine Zunahme des transmitralen Druckgradienten und damit eine Flussbeschleunigung über der Mitralklappe. Der transversal diastolische Gradient lässt sich aus dem Geschwindigkeitsprofil über der Klappe als maximaler initialer oder mittlerer Gradient gemäß der modifizierten Bernoulli-Gleichung $\Delta p \text{ [mmHg]} = 4v^2 \text{ [m/s]}$ ermitteln. Besonders der mittlere Gradient korreliert gut zu invasiv ermittelten Werten.

Je geringer die Öffnungsfläche ist, desto langsamer nimmt das Geschwindigkeitsprofil nach dem frühdiastolischen Maximum ab (verlangsamte Dezeleration). Aus der Geschwindigkeit des Druckausgleichs zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel lässt sich die KÖF mithilfe der »Druckhalbzeit« (DHZ) abschätzen. Diese Messgröße wird allerdings durch eine gleichzeitig vorhandene Aorteninsuffizienz verfälscht und durch die Dehnbarkeit des linken Vorhofs und Ventrikels sowie durch die Höhe des initialen Druckgradienten beeinflusst (■ Abb. 19.3).

Herzkatheteruntersuchung

Die direkte Registrierung des linksatrialen Druckes nach transseptaler Punktion oder indirekt des pulmonalkapillären Verschlussdruckes mit simultaner Messung des linksventrikulären diastolischen Druckes ermöglicht die Berechnung des transmit-

■ **Abb. 19.3.** Dopplerechokardiographische Bestimmung der Mitralklappenöffnungsfläche bei Mitralklappenstenose mithilfe der Druckhalbzeit. *PHT* »pressure half time«. (Dr. F. Dodos, Herzzentrum Köln)



ralen Gradienten und der KÖF anhand der Gorlin-Formel unter Berücksichtigung des HZV.

Die Herzkatheteruntersuchung ist bei entsprechend selektierten Patienten vor geplanter Intervention und bei Diskrepanzen zwischen klinischen Symptomen und echokardiographischen Daten indiziert, nicht aber bei konkordanten klinischen und echokardiographischen Befunden.

Als Folge der Mitralklappenstenose sind die Drücke im linken Vorhof und – je nach Schwere des Vitiums – im Lungenkreislauf erhöht. Übersteigt der diastolische pulmonalarterielle Druck den mittleren pulmonalkapillären Verschlussdruck um mindestens 5 mmHg, kann von einer pulmonalen Widerstandserhöhung (»pulmonalvaskuläre Erkrankung«) ausgegangen werden.

Ein Anstieg der rechtsventrikulären enddiastolischen und der rechtsatrialen Drücke charakterisiert eine Rechtsherzinsuffizienz, häufig mit begleitender Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Findet sich eine Diskrepanz zwischen der klinischen Symptomatik und den in Ruhe gemessenen Druckgradienten, so ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung hilfreich, um die hämodynamische Relevanz des Vitiums zu demaskieren.

- Eine bei der Katheteruntersuchung gleichzeitig durchzuführende Koronarangiographie sollte – insbesondere vor einer geplanten Intervention – eine behandlungsbedürftige KHK nachweisen bzw. ausschließen.

19.1.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit Mitralklappenstenose ist das Hauptproblem eine mechanische Obstruktion des linksventrikulären Einflusstraktes auf der Höhe der Mitralklappe, das durch keine medikamentöse Therapie behoben werden kann. Der asymptotische Patient braucht daher in der Regel keine medikamentöse Therapie. Bei mehr als milder Mitralklappenstenose kann es hilfreich sein, dem Patienten zu raten, schwere körperliche Anstrengungen, die zu Symptomen führen, zu vermeiden. Eine Steigerung des Blutflusses und eine Verkürzung der diastolischen Füllungsphase aufgrund einer Tachykardie führen zu einer Zunahme des linksatrialen Drucks und zu einer Zunahme der Symptome. Hier helfen negativ-chronotrope Substanzen wie β -Rezeptorenblocker oder Kalziumantagonisten. Dies gilt für Patienten mit Sinus-

rhythmus, die bei Tachykardie zu einer Verschlechterung der Symptomatik neigen, insbesondere aber für Patienten mit Vorhofflimmern. Manche Patienten mit einer Mitralklappenstenose haben eine gesteigerte bronchiale Reaktivität und profitieren von inhalierten Steroiden oder Bronchospasmolytika. Bei Patienten mit pulmonaler Stauung hilft die Gabe eines Diuretikums. Herzglykoside haben keine besondere Wirkung beim Patienten mit Mitralklappenstenose und Sinusrhythmus. Ein häufiges Problem bei Patienten mit Mitralklappenstenose ist intermittierendes oder chronisches Vorhofflimmern. Immerhin entwickeln 30–40% der Patienten mit symptomatischer Mitralklappenstenose Vorhofflimmern. Vorhofflimmern führt zu einer Verschlechterung der Prognose mit einer Reduktion der Zehnjahresüberlebensrate von 40% bei Patienten mit Mitralklappenstenose ohne Vorhofflimmern zu 25% bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Vorhofflimmern. Bei diesen Patienten sind das Risiko arterieller Embolien und hier insbesondere das Schlaganfallrisiko deutlich erhöht. Deshalb ist eine Antikoagulation klar indiziert. Eine Frequenzkontrolle erfolgt bei Vorhofflimmern mit β -Rezeptorenblockern oder Kalziumantagonisten und einem Herzglykosid. Alternativ kann auch Amiodaron eingesetzt werden. Bei hämodynamischer Instabilität besteht die Indikation zur schnellen elektrischen oder auch medikamentösen Kardioversion möglichst unter effektiver Antikoagulation und nach Thrombenausschluss mithilfe der TEE. Ein medikamentöser oder ein elektrischer Kardioversionsversuch ist in den ersten 12 Monaten nach Manifestation des Vorhofflimmerns erfolgversprechend, vorausgesetzt, der linke Vorhofdurchmesser beträgt weniger als 50 mm und die Mitralklappenstenose ist nicht mehr als mittelgradig. Zur Stabilisierung des Sinusrhythmus bieten sich am ehesten Klasse-III-Antiarrhythmika wie Amiodaron an. Die Antikoagulation muss wie üblich nach erfolgreicher Kardioversion für mindestens weitere 4 Wochen aufrechterhalten werden (► Abschn. 3.4.7).

- Eine Antikoagulation ist bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einem permanenten oder intermittierenden Vorhofflimmern, bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einem embolischen Ereignis auch bei Sinusrhythmus und bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einem linksatrialen Thrombus klar indiziert.

Eine Antikoagulation kann bei Patienten mit Mitralklappenstenose und vergrößertem linken Vorhof und echokardiographisch nachweisbarem Spontankontrast (>55 mm Durchmesser gemäß Empfehlungen der American Heart Association) erwogen werden.

Chronische Mitralinsuffizienz

Primäre Erkrankungen des Mitralklappenapparates umfassen degenerative, infektiöse, entzündliche, ischämische und kongenitale Erkrankungen. Das ätiologische Spektrum ist in **Tab. 19.1** zusammengefasst. Der zugrunde liegende Mechanismus der Mitralinsuffizienz ist bei den einzelnen Erkrankungen unterschiedlich. Bei der rheumatischen Endokarditis kommt es durch Schrumpfung und Deformation der Segel sowie durch Schrumpfung, Fusion und – seltener – Abriss von Chordafäden zur Schlussunfähigkeit.

Die Löffler-Endokarditis (► Abschn. 12.3.4) führt zu einer biventrikulären, restriktiven Kardiomyopathie mit Mitralklappen- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Bei der HOCM kommt es aufgrund struktureller Veränderungen des Mitralklappenapparates sowie durch die Vorwärtsbewegung von Segel und Chordafäden in der Systole (SAM-Phänomen) zur Mitralinsuffizienz.

Myokardischämien oder Infarkte, insbesondere der Hinterwand und der Posterolateralwand, führen häufig zur ischämischen Mitralinsuffizienz. Die degenerative Verkalkung des Mitralklappenrings, deren Vorkommen mit steigendem Alter, Hypertonie, Niereninsuffizienz und weiblichen Geschlecht assoziiert ist, führt in der Regel nur zur leichten Mitralinsuffizienz.

Myokardiale Erkrankungen, die zu einer Dilatation des linken Ventrikels führen (ischämische oder nichtischämische DCM, Myokarditis, chronische Druck- oder Volumenbelastung), bedingen durch eine Änderung der Geometrie des subvalvulären Mitralklappenapparates mit Verlagerung der Papillarmuskeln und konsekutivem Zug an den Mitralsegeln eine funktionelle Schlussunfähigkeit der morphologisch intakten Mitralklappen- segel (sekundäre Mitralinsuffizienz).

Die Unterscheidung einer primären Kardiomyopathie mit sekundärer Mitralinsuffizienz von einer primären Mitralinsuffizienz mit sekundärer, schwerer Myokarddysfunktion ist klinisch manchmal schwierig. Die primäre Mitralinsuffizienz ist jedoch in der Regel schwerer als die sekundäre Insuffizienz.

19.2.2 Pathophysiologie

Der systolische Rückfluss von Blut in den linken Vorhof führt dazu, dass das Regurgitationsvolumen dem systemischen Kreislauf verloren geht. Der linke Ventrikel muss daher die Auswurfleistung steigern, um den Volumenbedarf des Körpers zu decken. Die Regurgitation beginnt unmittelbar nach Mitralklappenschluss und damit früher als die Ejektion in die Aorta und hält bis zur Mitralklappenöffnung an. Die Ejektionsphase ist verkürzt. Physikalisch ist das Regurgitationsvolumen abhängig von der Größe der effektiven Regurgitationsöffnung und von der ventrikuloatrialen Druckdifferenz.

Eine Senkung der Nachlast führt zu einer Verkleinerung des linken Ventrikels und des Mitralklappenrings mit konsekutiver Verkleinerung der Regurgitationsöffnung sowie zu einer Senkung des ventrikuloatrialen Druckgradienten. Dadurch kommt es zu einer Verminderung des Regurgitationsvolumens. Eine Erhöhung der Nachlast (z. B. arterielle Hypertonie) bedingt dagegen durch eine höhere ventrikuloatriale Druckdifferenz und Vergrößerung des linken Ventrikels eine Verstärkung der Mitralinsuffizienz.

Akute Mitralinsuffizienz

Bei der akuten Mitralinsuffizienz werden linker Vorhof und linker Ventrikel plötzlich einer Volumenbelastung ausgesetzt. Eine

Tab. 19.1. Ätiologie der chronischen Mitralinsuffizienz

Degenerativ	Myxomatöse Degeneration (Mitralklappenprolaps) Chordafadenabriss Mitralanulusverkalkung
Infektiös	Bakterielle Endokarditis
Entzündlich	Rheumatische Endokarditis Löffler-Endokarditis (hypereosinophiles Syndrom) Libman-Sachs-Endokarditis beim systemischen Lupus erythematodes Sklerodermie
Ischämisch	Papillarmuskelabriss Papillarmuskeldysfunktion
Kongenital	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie Marfan-Syndrom Ehlers-Danlos-Syndrom Fenestrierung oder Spaltbildung (»cleft«) der Mitralsegel Malformation von Papillarmuskeln (»parachute mitral valve«) AV-Kanal
Strukturell (sekundär)	Dilatation des Mitralanulus (ischämische/nichtischämische dilatative Kardiomyopathie)

vermehrte Volumenbelastung steigert bis zu einem gewissen Grad die Vorlast und hierüber die ventrikuläre Auswurfleistung. Bei fehlender kompensatorischer Myokardhypertrophie führt dieser Mechanismus jedoch nur begrenzt zu einer Steigerung des Schlagvolumens und der Auswurfleistung. Gleichzeitig können der nichtadaptierte Vorhof und der nichtadaptierte linke Ventrikel das Regurgitationsvolumen nicht aufnehmen, sodass eine pulmonale Druckerhöhung und ein nachfolgendes Lungenödem resultieren. In diesem Krankheitsstadium weist der Patient sowohl ein Vorwärtsversagen bis hin zum kardiogenen Schock als auch ein Rückwärtsversagen mit Lungenödem auf. Die hämodynamische Überlastung kann so schwer sein, dass eine unverzügliche Mitralklappenoperation lebensrettend notwendig ist.

Chronische Mitralinsuffizienz

Während bei der akuten Mitralinsuffizienz die pulmonale Druckerhöhung kritisch ist, entscheidet bei der chronischen Mitralinsuffizienz die Adaptationsfähigkeit des linken Ventrikels über den Verlauf. Die chronische Mitralinsuffizienz bewirkt eine Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels und konsekutiv eine Dilatation des linken Vorhofs. Im kompensierten Zustand bleibt die EF lange im normalen bis hochnormalen Bereich (>60%), da sie über eine erhöhte Vorlast (Frank-Starling-Mechanismus) und durch den verminderten Auswurfwiderstand gesteigert wird.

Bei schwerer chronischer Mitralinsuffizienz ist aufgrund der Dilatation des linken Ventrikels die systolische Wandspannung nach dem Laplace-Gesetz erhöht und führt zu einer progressiven Schädigung des linksventrikulären Myokards. Dabei spiegelt die EF in Ruhe häufig nicht den tatsächlichen Funktionszustand des linksventrikulären Myokards wider. Wegen des reduzierten Auswurfwiderstands wird eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion maskiert.

- Eine noch normale EF kann bereits eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion andeuten und eine leichte Einschränkung der EF (40–50%) sogar eine fortgeschrittene Schädigung des linksventrikulären Myokards anzeigen.

19.2 · Mitralinsuffizienz

Bei fortschreitender Dekompensation nehmen die EF trotz weiterer Dilatation des linken Ventrikels ab und das diastolische Druckniveau zu, mit der Folge des kombinierten Vorwärts- und Rückwärtsversagens.

19.2.3 Prognose

Die akute, schwere Mitralinsuffizienz auf dem Boden einer Papillarmuskelruptur zeigt einen ausgesprochen schlechten Spontanverlauf und wird ohne rasche Operation in der Regel nicht überlebt. Die Prognose der schweren chronischen Mitralinsuffizienz ist ebenfalls ungünstig. Im Verlauf von 10 Jahren versterben entweder 90% der Patienten oder sie benötigen eine Klappenoperation. Die jährliche Sterblichkeitsrate bei Patienten mit zerstörten Mitralsegeln beträgt 6–7%. Risikopatienten sind jene mit einer EF <0,60 oder mit Symptomen entsprechend NYHA-Klasse III–IV. Eine schwere Symptomatik bedeutet auch eine ungünstige Prognose bei Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz. Daher sollte die Korrektur einer Mitralklappeninsuffizienz vor dem Erreichen dieser Phase erfolgen.

- Aufgrund der ungünstigen Langzeitergebnisse bei konservativer Therapie wird heute eine frühzeitige operative Therapie auch bei nur gering symptomatischen oder bei asymptomatischen Patienten mit Nachweis einer linksventrikulären Dysfunktion angestrebt, v. a. wenn eine erfolgreiche Klappenrekonstruktion möglich ist.

Die Prognose von Patienten mit einer schweren Mitralinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen Kardiomyopathie ist, bedingt durch die Grunderkrankung und die eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, deutlich schlechter im Vergleich zur Mitralinsuffizienz nichtischämischer Genese.

19.2.4 Klinische Symptome

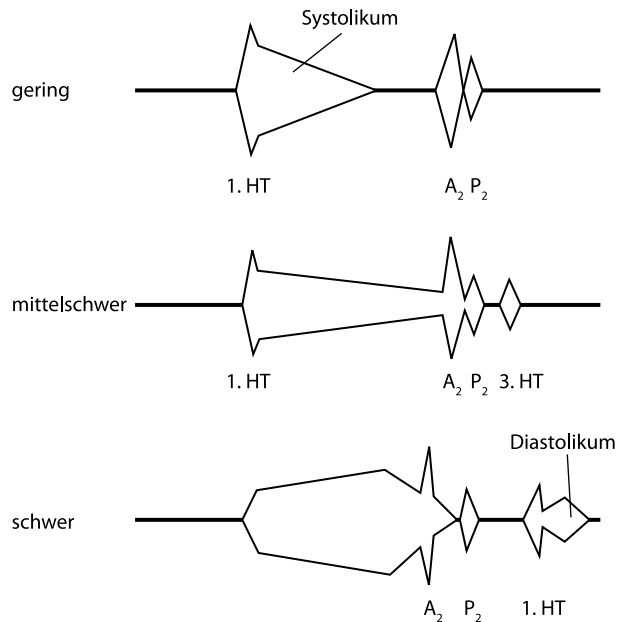
- Die akute Mitralinsuffizienz manifestiert sich meist in einem schweren Lungenödem. Führende Symptome der chronischen Mitralinsuffizienz sind Belastungsdyspnoe und verringerte Leistungsfähigkeit.

Tachykardes Vorhofflimmern kann diese Symptome auslösen oder verschlimmern. Angina pectoris gehört nicht zum klinischen Bild, sofern eine begleitende KHK ausgeschlossen ist. Bei dekompensierter chronischer Mitralinsuffizienz können sich alle Zeichen der Links- und der Rechtsherzinsuffizienz manifestieren.

19.2.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Der Herzspitzenstoß ist hebend und nach links sowie kaudal verlagert. Auskultatorisch dominiert ein hochfrequentes, unmittelbar an den ersten Herzton anschließendes holosystolisches, »bandförmiges« Geräusch. Der erste Herzton ist daher oft nicht abgrenzbar. Das Geräusch lässt sich mit Punctum maximum über dem Apex und Ausstrahlung in die linke Axilla auskultieren. Eine feste Beziehung zwischen der Lautstärke des Geräusches und dem Schweregrad der Insuffizienz besteht nicht. Der zweite Herzton ist weit gespalten (verfrühter Aortenklappenschluss). Häufig



■ **Abb. 19.4.** Auskultationsbefund bei Mitralklappeninsuffizienz

ist ein dritter Herzton (Galoppten) vorhanden. Bei der dekompensierten schweren Mitralinsuffizienz finden sich alle Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (■ Abb. 19.4).

Elektrokardiogramm

Das EKG zeigt keine spezifischen Veränderungen. Frühestes Zeichen ist ein P-sinistroatriale infolge der Volumenbelastung und der Vergrößerung des linken Vorhofs. Im weiteren Verlauf kann sich als Folge der Linksherzhypertrophie ein positiver Sokolow-Lyon-Index entwickeln, evtl. mit Schädigungszeichen. Häufigste Arrhythmie ist intermittierendes oder chronisches Vorhofflimmern.

Thoraxröntgenaufnahme

Das Thoraxröntgenbild zeigt im späten Stadium eine Vergrößerung des linken Vorhofs mit Einengung des retrokardialen Raumes, Aufspreizung der Trachealbifurkation und verstrichener Herztaile. Es kommt zu einer Vergrößerung des linken Ventrikels und schließlich zur Lungenstauung bis hin zum Lungenödem. Bei rheumatischen Vitien ist oft Kalk in der Projektion auf die Mitralklappe zu erkennen.

Echokardiographie

Die 2D-Echokardiographie ist das Verfahren der Wahl zur direkten Visualisierung der Mitralklappe. Durch Darstellung von morphologischen Veränderungen des Mitralklappenapparates ist zudem eine ätiologische Einordnung des Vitiums möglich. Auch der Mechanismus der Mitralinsuffizienz lässt sich zuverlässig erfassen.

Aufgrund der besseren Bildqualität ist die TEE der TTE zur Darstellung von Morphologie und Mechanismus der Mitralinsuffizienz überlegen. Sie erlaubt zudem die exakte räumliche Zuordnung pathologischer Veränderungen der Mitralsegel zu bestimmten Segelsegmenten. Dadurch ergeben sich bereits präoperativ wichtige Informationen darüber, ob eine Rekonstruktion der Klappe technisch möglich oder ob ein mechanischer Klappenersatz erforderlich ist.

Im farbkodierten Dopplerverfahren kann die Mitralinsuffizienz direkt anhand des systolischen Blutflusses vom Ventrikel in den Vorhof erfasst werden. Eine semiquantitative Abschätzung des Schweregrads der Insuffizienz ist anhand der Farbflächengröße im linken Vorhof in 2 aufeinander senkrecht stehenden Ebenen möglich. Zudem weist die Umkehr des systolischen pulmonalvenösen Einstromprofils in der gepulsten Dopplersonographie auf eine schwere Insuffizienz hin.

Eine quantitative Abschätzung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz ist durch die Bestimmung des minimalen Durchmessers des Regurgitationsjets (»V. contracta«) unmittelbar nach seinem Durchtritt durch die Mitralklappe möglich. Die Analyse der proximalen Konvergenzzone (»PISA«) erlaubt eine relativ zuverlässige Beurteilung des Schweregrads der Mitralinsuffizienz, des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsöffnung.

Die Echokardiographie ermöglicht weiterhin eine zuverlässige Quantifizierung der Myokardfunktion durch Bestimmung von enddiastolischen und endsystolischen Dimensionen, Volumina und EF. Weitere, prognostisch relevante Informationen ergeben sich aus der Größenbestimmung des linken Vorhofs und aus der Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks.

- Die Echokardiographie ist das Verfahren der Wahl zur Evaluierung von Mechanismus und Schweregrad einer Mitralinsuffizienz.

Sie ist ebenfalls zur Quantifizierung der linksventrikulären Myokardfunktion indiziert. Bei asymptomatischer, schwerer Mitralinsuffizienz mit normaler Pumpfunktion des linken Ventrikels sind echokardiographische Kontrolluntersuchungen in (halb-)jährlichen Abständen zur Überwachung der Myokardfunktion indiziert. Eine Indikation zur echokardiographischen Verlaufskontrolle ergibt sich ebenfalls bei einer Änderung der klinischen Symptomatik.

Die TEE ist zur Beurteilung von Mechanismus und Schweregrad einer Mitralinsuffizienz bei unzureichender transthorakaler Bildqualität angezeigt. Darüber hinaus liefert sie wichtige Informationen für die Wahl des operativen Verfahrens (Rekonstruktion und Klappenersatz).

Bei Patienten mit leichter Mitralinsuffizienz und normaler Myokardfunktion ergibt sich keine Indikation zur routinemäßigen echokardiographischen Verlaufskontrolle.

Herzkatheteruntersuchung

Die Druckmessung im kleinen Kreislauf weist bei hämodynamisch relevanter Mitralinsuffizienz eine Erhöhung des pulmonalarteriellen und -kapillären Drucks nach. Die pulmonalkapilläre v-Welle ist bei mittelschwerer oder schwerer Mitralinsuffizienz meist deutlich überhöht, kann jedoch bei einem sehr dehnbaren Vorhof auch normal sein.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung unter Belastung zeigt einen deutlichen Anstieg der pulmonalkapillären v-Welle und des pulmonalarteriellen Mitteldrucks bei inadäquatem Anstieg des HZV. Die linksventrikuläre Angiographie ermöglicht die visuelle Graduierung der Mitralinsuffizienz und die gleichzeitige Beurteilung der Volumina sowie der Pumpfunktion des linken Ventrikels. Die Koronarangiographie dient dem Nachweis oder dem Ausschluss einer begleitenden KHK.

- Eine Koronarangiographie ist bei Patienten mit Verdacht auf KHK oder beim Vorliegen eines kardiovaskulären Risikofaktors indiziert.

Keine Indikation zur Koronarangiographie besteht bei Patienten ≤ 35 Jahre ohne klinischen Verdacht auf eine KHK. Eine invasiv-hämodynamische Diagnostik ist bei unklaren oder diskrepanten Ergebnissen nichtinvasiver Untersuchungsverfahren und der klinischen Symptome indiziert.

19.2.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Akute Mitralinsuffizienz

Die akute, schwere Mitralinsuffizienz ist ohne operative Therapie mit einer hohen Letalitätsrate verbunden. Daher besteht die Indikation zum dringlichen Klappenersatz. Die medikamentöse präoperative Therapie besteht in der Regel aus der Gabe von Diuretika zur Senkung des linksventrikulären Füllungsdrucks und zur Minderung der Lungenstauung sowie in der Gabe von Nachlastsenkern wie Natriumnitroprussid zur Minderung der Regurgitationsfraktion. Bei Hypotonie ist auch die Gabe von positiv-inotropen Substanzen, z. B. Dobutamin, indiziert. Bei Patienten im manifesten kardiogenen Schock ist eine IABP indiziert.

Chronische Mitralinsuffizienz

Bei Patienten mit asymptomatischer, schwerer Mitralinsuffizienz und normaler Myokardfunktion gibt es keine gesicherte Indikation für eine medikamentöse Therapie. Obwohl aus pathophysiologischen Überlegungen eine Therapie mit Nachlastsenkern (z. B. ACE-Hemmer) sinnvoll erscheint, ist ein prognostischer Nutzen bisher nicht bewiesen; daher wird die Gabe von Nachlastsenkern nicht empfohlen. Diese Patienten sind mindestens jährlich, bei grenzwertiger Ventrikelfunktion auch häufiger, klinisch und echokardiographisch zu untersuchen.

Bei symptomatischen Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz konnte für ACE-Hemmer zwar ein günstiger Effekt gezeigt werden (Abnahme von linksventrikulären Volumina und Masse, Verbesserung der klinischen Symptomatik); diese Patientengruppe profitiert aber mehr von einer operativen Therapie.

! Cave

Eine medikamentöse Therapie sollte bei symptomatischen Patienten nicht zu einer Verzögerung einer operativen Therapie führen.

Der größte Nutzen einer nachlastsenkenden Therapie ergibt sich bei Patienten mit dilatiertem linken Ventrikel und eingeschränkter Pumpfunktion, falls eine operative Therapie nicht in Betracht kommt. Hier gilt grundsätzlich, dass die Patienten ähnlich zu behandeln sind wie solche mit chronischer Herzinsuffizienz ohne Mitralinsuffizienz, nämlich mit einem ACE-Hemmer oder β -Rezeptorenblocker oder auch mit einem biventrikulären Schrittmacher.

Aufgrund der Verschlechterung der Prognose wird neu auftretendes Vorhofflimmern heute zunehmend als eine Operationsindikation angesehen. Bei Auftreten von Vorhofflimmern sind daher bis zur Operation eine Kardioversion oder die medikamentöse Kontrolle der Herzfrequenz und eine medikamentöse Antikoagulation (INR 2,0–3,0) indiziert.

Operative Therapie

Akute Mitralinsuffizienz

Bei Patienten mit akuter, schwerer Mitralinsuffizienz besteht die Indikation zum dringlichen Klappenersatz.

Chronische Mitralinsuffizienz

Asymptomatische Patienten profitieren von einer Operation, wenn Zeichen einer beginnenden Myokarddysfunktion vorliegen. Zur Abschätzung der Myokardfunktion eignen sich die echokardiographische Bestimmung der EF und der endsystolischen Dimensionen. Indikatoren einer beginnenden Myokarddysfunktion sind eine EF von $\leq 60\%$ und/oder ein endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels von ≥ 45 mm (26 mm/m²). Sind beide Kriterien erfüllt oder zeigt sich in Verlaufskontrollen eine progressive Verschlechterung, ist eine manifeste Myokarddysfunktion wahrscheinlich.

Bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener Myokardfunktion sollte eine Operation beim Auftreten von Vorhofflimmern oder beim Nachweis einer pulmonalen Hypertonie (systolisch 50 mmHg in Ruhe oder 60 mmHg unter Belastung) frühzeitig in Betracht bezogen werden. Eine Operation ist ebenfalls bei asymptomatischen Patienten indiziert, wenn eine erfolgreiche Rekonstruktion der Klappe möglich ist.

Dadurch lassen sich eine progrediente Verschlechterung der Myokardfunktion und die Nachteile einer mechanischen Klappenprothese (Antikoagulation) vermeiden.

Häufig sind die anamnestischen Angaben allein nur ein unzuverlässiger Parameter, um den wahren klinischen Status zu erfassen, da viele Patienten ihre Aktivitäten unbewusst reduzieren und so »asymptomatisch« erscheinen. In diesen Fällen sollte eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden, um die angebliche Beschwerdefreiheit des Patienten zu demaskieren.

Bei symptomatischen Patienten mit schwerer Mitralinsuffizienz wird die Prognose durch eine operative Therapie deutlich verbessert. Diese Patienten sollten daher rasch einer Operation zugeführt werden, solange die linksventrikuläre Pumpfunktion nicht unter 30% abgefallen ist.

Patienten mit geringen Symptomen (NYHA-Klasse I–II) haben aufgrund einer geringen perioperativen Mortalität und besserer Langzeitergebnisse eine günstigere Prognose als Patienten mit fortgeschrittenen Symptomen (NYHA-Klasse III–IV). Bei höhergradig eingeschränkter Pumpfunktion können Patienten auch dann noch von einer Operation profitieren, wenn eine Klappenrekonstruktion möglich ist.

Bei ischämisch bedingter Mitralinsuffizienz sollten revaskularisierende Strategien (PTCA, Bypassoperation) zur Vermeidung von Myokardischämien eingesetzt werden.

Patienten mit einer sekundären Mitralinsuffizienz auf dem Boden einer ischämischen oder nichtischämischen DCM und gleichzeitigem Linksschenkelblock (QRS-Dauer >150 ms) können durch eine Reduktion des Schweregrads der Mitralinsuffizienz von der Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems profitieren.

Operative Techniken

Die Mitralklappenchirurgie umfasst heute 3 verschiedene Techniken: die Mitralklappenrekonstruktion sowie den mechanischen Mitralklappenersatz mit und ohne Erhalt des subvalvulären Mitralklappenapparates.

- Die optimale chirurgische Therapie der Mitralinsuffizienz besteht in der Rekonstruktion der nativen Klappe, insbesondere beim Mitralklappenprolaps des posterioren Klappensegels.

Die Mitralklappenrekonstruktion führt zu einer günstigeren Hämodynamik, besseren postoperativen Pumpfunktion, geringeren

perioperativen Mortalität, verbesserten Langzeitprognose und geringeren Langzeitmorbidity durch Vermeidung einer lebenslangen Antikoagulation im Vergleich zum mechanischen Klappenersatz.

Bei notwendigem Klappenersatz sollten Strategien, die auf eine Erhaltung des subvalvulären Apparates abzielen (Erhalt der Chordafäden), bevorzugt werden, da sich im Gegensatz zum reinen Klappenersatz postoperativ die linksventrikuläre Pumpfunktion nicht verschlechtert.

Vielversprechend sind inzwischen auch katheterinterventionelle Verfahren, bei denen u.a. das posteriore und anteriore Mitralklappensegel durch einen Clip aneinandergedehftet werden (MitraClip). Aktuelle Daten an einem allerdings sehr selektierten Kollektiv zeigen sogar eine Überlegenheit dieser Technik gegenüber klassischen Operationsmethoden.

19.3 Mitralklappenprolapsyndrom

19.3.1 Ätiologie und Pathologie

Definition

Beim Mitralklappenprolaps wölben sich Teile der Mitralklappe während der Systole vermehrt in den linken Vorhof vor. In manchen Fällen geht dieser valvuläre Prolaps mit einer Mitralinsuffizienz einher. Während beim primären Mitralklappenprolaps eine originäre Veränderung der Mitralklappensegel vorliegt, ist bei der sekundären Form primär eine Veränderung des Mitralklappenrings vorhanden.

Synonyme Bezeichnungen insbesondere im angelsächsischen Sprachraum sind »systolic click-murmur syndrome«, »floppy valve syndrome« oder »Barlow's syndrome«. Es handelt sich um eine mit einer Inzidenz von 5% auftretende, häufige Klappenveränderung. Sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern und wird insbesondere bei jungen Menschen zwischen dem 14. und 30. Lebensjahr manifest. Es gibt eine familiäre Häufung, die bei einigen Subtypen eine autosomal-dominante Vererbung nahe legt.

Verschiedene Formen des Mitralklappenprolapsyndroms unterscheiden sich bezüglich ihrer Ätiologie und den hämodynamischen sowie klinischen Konsequenzen. Bei der Mehrzahl der Patienten bleibt die Ätiologie unklar. Eine der häufigsten Ursachen des Mitralklappenprolapses ist die myxomatöse Degeneration des Klappenstromas. Patienten mit Marfan-Syndrom weisen eine Inzidenz von 90% auf; hierbei können myxomatöse Klappen degenerationen auch ohne andere klinische Manifestationen vorkommen. Das posteriore Mitralsegel ist häufiger betroffen als das anteriore, und der Mitralklappenring ist meist erweitert. Bei vielen Patienten tragen auch verlängerte Chordae tendineae zum Klappenprolaps bei. Andere Gründe sind das akute rheumatische Fieber, chronische rheumatische Herzerkrankungen, Folge einer Mitravalvulotomie, die ischämische Herzerkrankung und Kardiomyopathien. Bei 20% der Patienten liegt ein Ostium secundum (Defekt des Vorhofseptums) vor.

19.3.2 Pathophysiologie

Das Mitralklappenprolapsyndrom ist normalerweise eine harmlose Abnormalität, das sich jedoch mit der Zeit zu einer manifes-

ten Mitralinsuffizienz und Ventrikeldilatation weiterentwickeln kann. Hierbei führt der Prolaps zu einer chronischen Belastung der Papillarmuskeln mit Papillarmuskelschämie und Ischämie des angrenzenden Myokards. Abriss der Chordae tendineae oder eine Dilatation des Mitralklappenringes bedingt eine Zunahme der Insuffizienz und damit der Belastung des erkrankten Mitralklappenapparates.

19.3.3 Prognose

Im Allgemeinen hat der Prolaps eine gute Prognose mit einer Sterblichkeitsrate, die sich nicht wesentlich von der einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpopulation unterscheidet. In der Population von Mitralklappenprolapspatienten gibt es allerdings Untergruppen, die ein erhöhtes Risiko für bestimmte Komplikationen wie eine progressive Mitralinsuffizienz oder eine bakterielle Endokarditis haben.

Das Fortschreiten einer bestehenden Mitralinsuffizienz bei Mitralklappenprolaps entwickelt sich bei ungefähr 15% der Patienten über eine Zeitspanne von 10–15 Jahren. Eine Progression wird häufig bei Patienten mit Klick und gleichzeitigem Systolikum beobachtet. Bei vielen Patienten ist eine Endokarditis oder ein Sehnenfadenabriss die Ursache der Verschlimmerung.

Die Notwendigkeit eines chirurgischen Klappenersatzes betrifft insbesondere männliche Patienten über 50 Jahre. Dies sind meist Patienten mit verdickten Mitralsegeln im Sinne eines primären Mitralklappenprolapses, v. a. solche mit isoliertem Befall des posterioren Segels.

19.3.4 Klinische Symptome

Die überwiegende Anzahl der Patienten mit Mitralklappenprolaps ist, wie epidemiologische Studien zeigen, weitestgehend ohne Symptome und hat eine gute Prognose. Von einem Teil der Patienten werden anamnestisch Palpitationen, uncharakteristische, nicht belastungsabhängige Herzschmerzen oder -stiche, leichte Ermüdbarkeit und Luftnot angegeben, ohne dass eine signifikante Mitralinsuffizienz vorliegt. Die Symptome sind wenig spezifisch und von funktionellen Beschwerden nur schwer abgrenzbar.

Als Ursache dieses Beschwerdekompleses wird eine autonome Dysfunktion angenommen. Den geklagten Palpitationen lie-

gen häufig triviale, intermittierend auftretende Herzrhythmusstörungen zugrunde, die meist keiner Therapie bedürfen. Maligne ventrikuläre Arrhythmien mit Synkopen oder gar plötzlichem Herztod sind eine Rarität.

Obwohl die Mehrheit der Patienten mit primärem Mitralklappenprolaps bei der Inspektion unauffällig ist, wird immer wieder die Assoziation mit bestimmten muskuloskeletären Anomalien in Form von Trichterbrust, Flachthorax oder asthenischem Habitus als einer »forme fruste« eines Marfan-Syndroms herausgestellt. Inwieweit es sich hier um den gemeinsamen Ausdruck einer Bindegewebsstörung im Sinne einer Kollagen- bzw. Fibrillinsynthesestörung handelt, ist unklar.

19.3.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

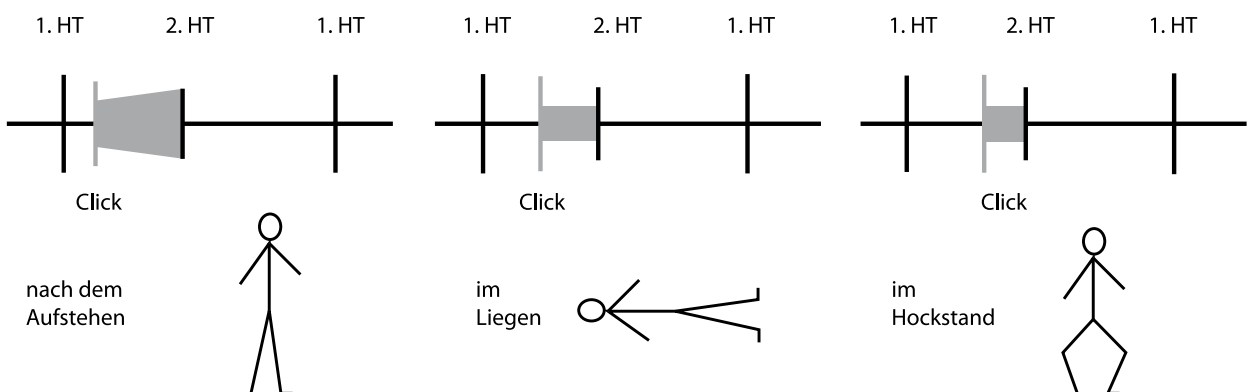
Typischer Auskultationsbefund des Mitralklappenprolapses ohne hämodynamisch relevante Mitralinsuffizienz ist das Auftreten eines **mesosystolischen Klicks** (hochfrequenter Extraton) mit Punctum maximum über der Herzspitze. Er koinzidiert mit dem Beginn des Prolabierens der Mitralsegel im Echokardiogramm.

Das zeitliche Auftreten des Klicks innerhalb der Systole ist sehr von Volumenschwankungen des linken Ventrikels abhängig. Jede Abnahme des linksventrikulären systolischen Volumens (Valsalva-Manöver, Amylnitritapplikation etc.) geht mit einer zeitlichen Verschiebung des Klicks in Richtung Systolenbeginn einher und wird klinisch als Provokationstest zur sicheren Erkennung des charakteristischen Auskultationsbefundes genutzt (■ Abb. 19.5).

Häufig ist der mesosystolische Klick von einem spätsystolischen Geräusch als Ausdruck einer minimalen Mitralinsuffizienz begleitet. Mit zunehmender Regurgitation wandert der Klick in den frühen Beginn der Systole, gefolgt von einem längeren und lauterem Insuffizienzgeräusch. Liegt eine schwere Insuffizienz vor, besteht in der Regel ausschließlich ein pansystolisches Geräusch mit Punctum maximum über der Herzspitze und Fortleitung in die Axilla.

Elektrokardiogramm

Bei den meisten Patienten mit asymptomatischem Mitralklappenprolaps ist das Ruhe-EKG unauffällig. Bei einem geringen Anteil zeigen sich unspezifische posterolaterale Erregungsrückbildungen.



■ Abb. 19.5. Auskultationsbefund bei Mitralklappenprolapsyndrom

Ein weites Spektrum benigner bradykarder und tachykarder supraventrikulärer sowie ventrikulärer Arrhythmien findet sich häufig bei Patienten mit symptomatischem Mitralklappenprolaps. Sie erklären einen Teil der Beschwerden (Palpitationen), stehen aber meist nicht in einem zeitlichen Zusammenhang mit den atypischen linksthorakalen Schmerzen.

Patienten mit Mitralklappenprolaps und angiographisch ausgeschlossener KHK weisen oft ein pathologisches Belastungs-EKG auf. Die Inzidenz dieser falsch-positiven Ergometrien wird mit über 50% angegeben und ist sogar noch höher, wenn Repolarisationsstörungen bereits in Ruhe vorliegen.

Aus diesem Grunde ist die Ergometrie nicht das diagnostische Verfahren der Wahl zum Ausschluss bzw. Nachweis einer KHK bei Mitralklappenprolapsyndrom.

- Myokardszintigraphie oder Stressechokardiographie ist bei Mitralklappenprolaps zum nichtinvasiven Ischämienachweis zuverlässiger als die Ergometrie.

Thoraxröntgenaufnahme

Beim Mitralklappenprolaps zeigt das Thoraxröntgenbild normalerweise keine kardiopulmonalen Auffälligkeiten. Deformationen des knöchernen Thorax (z. B. Trichterbrust) werden häufig beobachtet. Ist der Prolaps mit einer relevanten Mitralinsuffizienz assoziiert, lässt sich neben den typischen radiologischen Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung auch eine Vergrößerung des linken Ventrikels und des Vorhofs ausmachen.

Echokardiographie

Diagnostisches Verfahren der Wahl ist heutzutage die 2D-Echokardiographie. Aufgrund der guten räumlichen Auflösung lässt sich das systolische Prolabieren eines oder beider Segel bzw. von Segelanteilen über die Ebene des Mitralklappenrings hinaus in den linken Vorhof eindeutig erfassen. Aufgrund der Tatsache, dass der Mitralklappenring keine plane, sondern eine sattelförmig konfigurierte Struktur hat, sind die Ränder des Klappenrings im Vierkammerblick normalerweise mehr apikal verlagert als die Klappenränder im senkrecht daraufstehenden parasternalen oder apikalen Längsschnitt. Daraus leitet sich ab, dass ein Prolaps eines oder mehrerer Segel über die Ringebene hinaus (>2 mm) nur im parasternalen oder apikalen Längsschnitt sicher diagnostiziert werden kann (■ Abb. 19.6).

Der primäre oder myxomatös degenerierte Mitralklappenprolaps ist echokardiographisch durch eine Verdickung (>5 mm)

eines oder beider Segel charakterisiert. In Zweifelsfällen oder zur Erfassung umschriebener morphologischer Veränderungen an den Klappensegeln empfiehlt sich daher aufgrund der besseren Bildqualität eine transösophageale multiplane Anlotung.

Ist der Prolaps mit einer Mitralinsuffizienz vergesellschaftet, ist typischerweise in der späten Systole farbdopplerechokardiographisch ein minimaler Reflux fassbar.

Eine mittelgradige oder schwere Mitralinsuffizienz findet sich nicht selten (ca. 10%) bei primärem oder myxomatös bedingtem Prolaps (meist Männer >50 Jahre) und bedarf häufig einer chirurgischen Therapie.

Im Gegensatz dazu weist der sog. sekundäre Prolaps echokardiographisch keine Veränderungen der Segel auf. Die relativ zur Ringgröße zu großen Segel prolabieren über die Ringebene in den Vorhof.

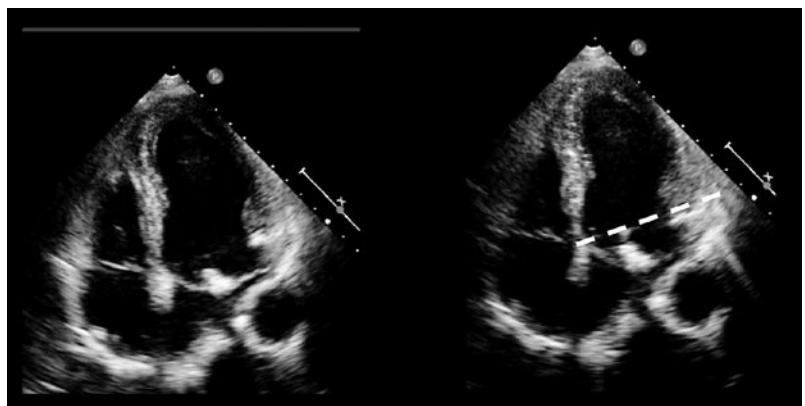
Vom Mitralklappenprolaps ist echokardiographisch der Sehnenfadenabriss (»flail leaflet«) abzugrenzen. Durch den Abriss eines Sehnenfadens ist die normale Koaptation der Segelränder in der Systole nicht mehr gegeben. Dieser Abriss kann entweder degenerativ, wie häufig beim primären Prolaps, traumatisch oder entzündlich bedingt sein. Die Anzahl der abgerissenen Sehnenfäden bestimmt das Ausmaß des prolabierenden Segelanteils mit resultierendem exzentrischen Insuffizienzjet. Die in den linken Vorhof durchschlagenden Sehnenfäden beschreiben ventrikelsystolisch ein »peitschenschnurartiges« Bewegungsmuster. Sowohl Insuffizienzjet als auch Sehnenfäden sind am besten mithilfe der TEE erkennbar.

- Bei auskultatorischem Verdacht auf einen Mitralklappenprolaps ist die 2D-Dopplerechokardiographie das Verfahren der Wahl zur Diagnostik. Es erlaubt nicht nur eine detaillierte Beschreibung der Segelmorphologie, sondern auch eine quantitative Evaluierung der Mitralinsuffizienz bzw. Ventrikelfunktion.

Herzkatheteruntersuchung

Zur Diagnostik eines Mitralklappenprolapses wird die Linksherzkatheterdiagnostik nicht routinemäßig eingesetzt. Sie kann nur zur besseren Beurteilung des Schweregrads einer begleitenden Mitralinsuffizienz und zum präoperativen Abschluss bzw. Nachweis einer begleitenden KHK erforderlich werden. Im linksventrikulären Angiogramm sind ein Prolaps des posterioren Mitralsegels am besten in der RAO-Projektion und ein Prolabieren des vorderen Segels in der LAO-Projektion darstellbar.

■ **Abb. 19.6.** Echokardiographiebefund bei Mitralklappenprolaps mit Verkalkung des anterioren Mitralklappensegels. (Dr. F. Dodos, Herzzentrum Köln)



19.3.6 Therapie

Asymptomatische Patienten ohne Mitralinsuffizienz bedürfen keiner Therapie. Eine Endokarditisprophylaxe ist nicht erforderlich, wenn keine myxödematös veränderten Klappensegel vorliegen. Kontrolluntersuchungen inklusive Echokardiographie sind in großen Zeitabständen empfehlenswert.

Die Therapie beim Mitralklappenprolaps zielt überwiegend auf eine Behandlung möglicher Komplikationen ab.

In dem ärztlich-therapeutischen Bemühen sollte stets berücksichtigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten mit Mitralklappenprolaps eine gute Prognose hat und während ihres Lebens meist ohne Symptome bleibt. Eine ausführliche Aufklärung über die günstige Prognose und die Harmlosigkeit der erhobenen Befunde ist in aller Regel angebracht.

Medikamentöse Therapie

Bei symptomatischen Patienten mit untypischen linksthorakalen Schmerzen und Palpitationen oder im Langzeit-EKG verifizierten supraventrikulären bzw. ventrikulären Arrhythmien ist ein Therapieversuch mit β -Rezeptorenblockern vielfach hilfreich.

Die früher beschriebene häufige Assoziation zwischen Mitralklappenprolaps und thromboembolischen Ereignissen wird in der neueren Literatur v. a. bei jüngeren Patienten aufgrund schärferer echokardiographischer Kriterien zunehmend infrage gestellt. Eine »Low-dose«-Langzeitantikoagulationstherapie (INR 2–3) mit Cumarinderivaten ist trotzdem indiziert bei:

- Patienten mit Mitralklappenprolaps und rezidivierenden neurologischen Ereignissen sowie
- gleichzeitig bestehendem Vorhofflimmern und einem Patientenalter >65 Jahre.

Bei Patienten mit Mitralklappenprolaps und stattgehabtem flüchtigem fokal-neurologischen Ereignis ist bei konstantem Sinusrhythmus eine plättchenaggregationshemmende Therapie ausreichend. Geändert haben sich gegenüber früheren Jahren die Empfehlungen bezüglich einer Endokarditisprophylaxe bei Patienten mit Mitralklappenprolaps oder Mitralklappeninsuffizienz anderer Ätiologie. Heute geht man davon aus, dass alltäglich vorkommende Bakteriämien ähnlich bedeutsam sind wie Bakteriämien im Rahmen ärztlicher Eingriffe. Eine Antibiotikaprophylaxe wird nur noch bei Hochrisikopatienten empfohlen (► Kap. 15).

Operative Therapie

Patienten mit symptomatischer Mitralinsuffizienz und dadurch bedingter eingeschränkter Leistungsfähigkeit sollten, wie bei jeder anderen Form einer Mitralinsuffizienz, medikamentös behandelt werden. Gegebenenfalls muss eine klappenchirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden. Bei den meisten Patienten mit Mitralklappenprolaps sind rekonstruktiv-chirurgische Eingriffe ohne Klappenersatz möglich.

19.4 Aortenstenose

19.4.1 Ätiologie und Pathologie

- Die Aortenstenose ist in Mitteleuropa heute die häufigste primäre Klappenläsion beim Erwachsenen.

Man unterscheidet Aortenstenosen kongenitalen und erworbenen Ursprungs (zur kongenitalen Aortenstenose ► Kap. 18). Die häu-

figste Ursache für eine erworbene Aortenklappenstenose ist die Kalzifizierung einer normal angelegten trikuspiden oder einer kongenital bikuspid angelegten Klappe. Die Klappenverkalkung schreitet von der Basis der Klappensegel zu den Segelspitzen voran und führt zu einer eingeschränkten Klappenbeweglichkeit sowie zu einer Reduktion der KÖF. Die kalzifizierte Aortenstenose ist eine aktive Erkrankung, die durch Lipidablagerungen, Entzündung und Kalzifizierung gekennzeichnet ist, und ähnelt in vielfacher Hinsicht den Vorgängen bei der Atherosklerose. Eine rheumatische Genese ist bei der Aortenklappenstenose eher selten.

Erworbene Aortenstenosen

Es werden 3 Ätiologien der erworbenen valvulären Stenosierung differenziert. Hierbei kommt es durch entzündliche Veränderungen an den freien Klappensegelrändern zu Fibrosierung, Verkürzung und Verklebung an den Kommissuren. Verklebt nur eine Kommissur, entsteht eine sekundär bikuspidale Klappe. Häufig verkleben jedoch 2 oder 3 Kommissuren. Die rheumatische Aortenstenose geht meist mit einer Insuffizienz und ggf. mit rheumatisch bedingten Veränderungen an der Mitralklappe einher.

19.4.2 Pathophysiologie

Klappenöffnungsfläche und Klassifikation

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt 2,6–3,5 cm². Eine Reduktion dieser Fläche hat einen Anstieg des Druckgradienten über der Klappe zur Folge. Der Druckgradient wird aber nicht nur von der absoluten Größe der KÖF, sondern auch entscheidend von Herzfrequenz, Schlagvolumen und damit von der linksventrikulären Funktion bestimmt.

Beim Erwachsenen spricht man von einer leichten Stenosierung bei einer eingeschränkten Klappenöffnung mit verbleibender KÖF von etwa 1,5 cm² bzw. einem Druckgradienten von weniger als 25 mmHg oder einer Flussgeschwindigkeit von weniger als 3,0 m/s, von einer mittelschweren Obstruktion bei einer KÖF von 1,5–1,0 cm² bzw. einem Druckgradienten von weniger als 35–40 mmHg oder einer Jetgeschwindigkeit von weniger als 3,0–4,0 m/s und von einer schweren Aortenstenose, wenn die KÖF weniger als 1,0 cm² bzw. der Druckgradient mehr als 40 mmHg oder die Jetgeschwindigkeit über 4,0 m/s beträgt. Bei normalem ventrikulären Auswurf ist der Druckgradient bei der schweren Aortenklappenstenose meist deutlich höher. Andererseits kann bei stark eingeschränkter Ventrikelleistung der Druckgradient auch deutlich geringer bzw. die Flussgeschwindigkeit niedriger sein. Sowohl bei schwerer sowie bei einer leichtgradigen Aortenklappenstenose gibt es Patienten mit und ohne Symptome. Die Therapieentscheidung, insbesondere die Indikationsstellung für eine operative Therapie, hängt wesentlich vom Vorliegen von Symptomen ab.

Linksventrikuläre Hypertrophie

Folge der erhöhten Druckbelastung ist eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Kammervergrößerung. Dadurch kann die systolische linksventrikuläre Funktion, gemessen als Herzminutenvolumen und EF, in Ruhe normal gehalten werden. Während körperlicher Belastung sind Patienten mit schwerer Aortenstenose jedoch nicht in der Lage, das Herzminutenvolumen adäquat zu steigern. Gelegentlich entwickelt sich bei Patienten mit schwerster valvulärer Aortenstenose zusätzlich eine wulstförmig-muskuläre, subvalvuläre Obstruktion.

Die linksventrikuläre Hypertrophie hat bereits relativ frühzeitig negative Auswirkungen auf die diastolische Funktion. Diese beinhalten eine Abnahme der Relaxationsgeschwindigkeit und der linksventrikulären Dehnbarkeit (Compliance) mit konsekutiv erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck. Wenn die linksventrikuläre Hypertrophie die chronische Druckbelastung nicht mehr kompensieren kann, entwickeln sich eine linksventrikuläre Dilatation und Abnahme der systolischen Funktion.

- In einem Circulus vitiosus kommt es zu erhöhter Wandspannung, Anstieg des enddiastolischen Druckes und letztlich zur Linksherzdekompensation. Diese primär hypertrophiebedingte Dehnbarkeitsstörung wird mit zunehmender Dauer durch eine fortschreitende Fibrosierung des Myokards infolge relativer Koronarinsuffizienz verstärkt.

Als relative Koronarinsuffizienz bezeichnet man das Unvermögen des hypertrophierten Herzens, die Koronarperfusion entsprechend den Bedürfnissen der vermehrten Muskelmasse bei normaler Koronarmorphologie zu steigern.

Störung der Vorhofkontraktion

Mit der diastolischen Druckerhöhung im linken Ventrikel steigt auch der Druck im linken Vorhof. Dies zeigt sich insbesondere in einem Anstieg der prä-systolischen A-Welle der Vorhofdruckkurve, die Ausdruck einer verstärkten Vorhofkontraktion bei herabgesetzter Dehnbarkeit des linken Ventrikels ist.

Die Vorhofkontraktion spielt also für die linksventrikuläre Füllung eine entscheidende Rolle. Sie sorgt über eine ausreichende linksventrikuläre Vordehnung für ein adäquates Schlagvolumen. Der Verlust der Vorhofkontraktion bei Vorhofflimmern kann daher zu einer klinischen Verschlechterung des Patienten führen.

19.4.3 Prognose

Patienten mit hämodynamisch signifikanter Aortenstenose können jahrelang symptomfrei bleiben und haben in diesem Stadium eine gute Prognose. Dies gilt insbesondere für die rheumatisch bedingte Aortenstenose. Patienten mit degenerativ verkalkter Aortenstenose weisen eine stärkere Progression mit einer KÖF-Abnahme von im Durchschnitt 0,1 cm² oder einer Zunahme des Druckgradienten um 7 mmHg pro Jahr auf. Aber auch bei Patienten mit rheumatisch bedingter Aortenklappenstenose ist ein rapider Progress der Erkrankung nicht auszuschließen.

Auch ohne Stenosierung des Ausflustraktes ist eine reine Aortenklappensklerose, die bei 25% der Menschen über 65 Jahren auftritt, ein bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor. Das Risiko eines Myokardinfarkts oder eines kardiovaskulär bedingten Todes ist um 50% erhöht. Bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose kommt es unabhängig von klassischen Symptomen der Aortenklappenstenose zu einer Thrombozytenfunktionsstörung und einem erworbenen Mangel an Von-Willebrand-Faktor. Der Schweregrad der Gerinnungsstörung korreliert mit dem Stenoseausmaß und ist bei 20% der Patienten mit Nasenbluten oder Zahnfleischblutungen verbunden.

In der Endphase der Erkrankung entwickelt der Patient typische Symptome wie Angina pectoris, Synkopen oder Zeichen der Herzinsuffizienz. In dem Moment verändert sich die Prognose dramatisch. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach dem Auftreten von Symptomen beträgt nur noch 2–3 Jahre mit einem hohen Risiko des plötzlichen Herztods. Damit bestimmt das Auf-

treten von Symptomen den kritischen Wendepunkt im Verlauf der Erkrankung und wesentlich die Therapieentscheidungen. Die meisten Ärzte behandeln demnach asymptomatische Patienten konservativ; dagegen sollten Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose operativ behandelt werden. Hierzu muss man wissen, dass zwar auch bei asymptomatischen Patienten mit Aortenklappenstenose der plötzliche Herztod eintreten kann, dass dieses Ereignis aber mit einer jährlichen Inzidenz von 1% selten ist. Grundsätzlich gilt, dass der asymptomatische Patient mit Aortenklappenstenose eine ähnliche Prognose hat wie altersentsprechende Menschen ohne Aortenstenose. Auf der anderen Seite ist die Erkrankung häufig rasch progredient. So gilt für Patienten mit leichter oder höhergradiger Aortenklappenstenose, dass etwa 40% pro 3 Jahre Symptome entwickeln.

Prognose nach Klappenersatz

Die Krankenhausletalitätsrate bei isoliertem Klappenersatz wird mit 1,5–5,6% angegeben. Hohes Alter ist keine Kontraindikation gegen einen isolierten Klappenersatz, allerdings muss bei Patienten über 70 Jahre mit einer Krankenhaussterblichkeit von 4,3–8,8% gerechnet werden. Bei kombinierten Eingriffen (koronarer Bypass, bivalvulärer Eingriff) ist die Letalitätsrate erhöht. Nach erfolgreichem Aortenklappenersatz ist generell die Lebenserwartung gut. Etwa 80% der Patienten leben noch nach 5 Jahren, 60% nach 10 Jahren und 40% nach 15 Jahren. Dabei beträgt die durch die Klappenprothese bedingte Mortalität 0,6% pro Jahr.

19.4.4 Klinische Symptome

Patienten mit Aortenstenose bleiben meist so lange ohne Symptome, bis die KÖF um 60–75%, entsprechend einer Öffnungsfläche von 1,0 cm² oder weniger, reduziert ist.

- Die klassischen Symptome einer hämodynamisch relevanten Aortenstenose sind Angina pectoris, Synkope und Zeichen der Linksherzinsuffizienz. Das Auftreten dieser Leitsymptome ist prognostisch ungünstig.

Angina pectoris tritt bei 50–70% der Patienten mit schwerer Stenosierung auf, von denen etwa die Hälfte eine begleitende KHK hat. Bei fehlender KHK erklärt sich die Angina-pectoris-Symptomatik durch den erhöhten O₂-Bedarf infolge der gesteigerten linksventrikulären Wandspannung und der ausgeprägten Myokardhypertrophie. Die unzureichende Myokardperfusion kann weiter als Ursache ischämietypischer ST-Strecken-Veränderungen im EKG und sekundärer Arrhythmien bis zum Kammerflimmern angesehen werden.

Symptome der Linksherzinsuffizienz stellen eine wesentliche klinische Manifestationsform der Aortenstenose dar. Aufgrund der diastolischen Funktionsstörung kann frühzeitig eine **Belastungsdyspnoe** auftreten. Diese kann durch eine zusätzliche systolische Dysfunktion aggraviert werden. Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe und Hämoptysen sind Folge weiterer Verschlechterung.

- Etwa 25% der Patienten mit Symptomen erleiden, gewöhnlich während oder direkt nach körperlicher Belastung, eine Synkope.

Häufigste Ursache dieser Synkope ist eine verminderte zerebrale Durchblutung bei Blutdrucksenkung infolge belastungsinduzierter peripherer Vasodilatation und gleichzeitig fixiertem Herzminutenvolumen.

Als Komplikationen einer schweren Aortenstenose sind Mikroembolisierungen ausgehend von verkalkten Aortenklappensegeln zu nennen. Klinisch manifest werden sie meist als neurologische Ausfallerscheinungen bzw. Gesichtsfeldausfälle.

Weiterhin sollen gastrointestinale Blutungen, meist Folge einer Angiodysplasie im Bereich des rechten Kolons, bei Patienten mit Aortenstenose vermehrt auftreten.

19.4.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Patienten mit signifikanter Aortenstenose haben eine geringe Pulsamplitude und einen langsamen Pulsanstieg (Pulsus parvus et tardus). Der Herzspitzenstoß ist meist kräftig. Erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit linksventrikulärer Dilatation tritt eine Verlagerung des Herzspitzenstoßes auf.

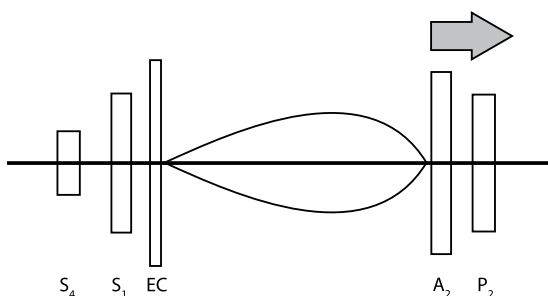
- Charakteristischerweise findet sich ferner ein systolisches Schwirren über dem Jugulum beim Vorliegen einer hämodynamisch signifikanten Stenose.

Der klassische Auskultationsbefund bei der Aortenstenose ist ein lautes nieder- bis mittelfrequentes, spindelförmiges Systolikum mit einem typischerweise über der Herzbasis lokalisierten Punctum maximum, zuweilen ist dies jedoch auch am linken Steralrand oder über der Herzspitze auskultierbar. Das Geräusch wird in die Karotiden fortgeleitet.

Es besteht kein enger Zusammenhang zwischen der Lautstärke des Systolikums und der Schwere der Aortenstenose. Vielmehr kann eine Verminderung des Herzminutenvolumens bei kritischer Aortenstenose sogar zur deutlichen Abnahme der Lautstärke des Geräusches führen. Der Beginn des Geräusches ist meist deutlich vom normal lauten ersten Herzton abgesetzt; der Zeitpunkt des Geräuschmaximums tritt mit zunehmendem Druckgradienten später ein.

Typische Veränderungen betreffen den zweiten Herzton. Die physiologische Spaltung des zweiten Herztons bleibt bei leichter Aortenstenose erhalten. Mit zunehmender Schwere der Aortenstenose verlängert sich die linksventrikuläre Auswurfzeit, und die aortale Komponente des zweiten Herztons verspätet sich; dies kann zu einer paradoxen Spaltung führen. Bei 90% der Patienten mit schwerer Aortenstenose ist die aortale Komponente nicht mehr zu hören, da die Aortenklappe durch Kalzifikation an Mobilität verliert.

Die pulmonale Komponente des zweiten Herztons kann durch das laute, lang andauernde systolische Geräusch überdeckt sein. Ein vierter Herzton (atrialer Galopp) tritt erst bei schwerer Aortenstenose auf und weist auf eine ausgeprägte Vorhofkontraktion als Ausdruck eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdrucks hin (■ Abb. 19.7).



■ Abb. 19.7. Auskultationsbefund bei Aortenklappenstenose

In der Regel weisen Patienten mit signifikanter Aortenstenose keinen arteriellen Hochdruck auf. Allerdings beobachtet man nicht selten bei älteren Patienten mit verminderter peripherer arterieller Elastizität der Gefäße erhöhte systolische Blutdruckwerte trotz Vorliegens eines signifikanten Druckgradienten über der Aortenklappe.

Elektrokardiogramm

Die elektrokardiographischen Veränderungen bei der Aortenstenose sind Ausdruck der **linksventrikulären Hypertrophie**. Sie finden sich bei etwa 85% der Patienten mit schwerer Aortenstenose. Dabei können die Zeichen der Linkshypertrophie (positiver Sokolow-Lyon-Index, linkstypische Herzachse) bereits bei leichten Stenosen vorhanden sein. Schädigungszeichen finden sich jedoch erst bei schwerer Aortenstenose.

Insbesondere weisen T-Wellen-Negativierungen auf eine mittelschwere bzw. schwere Stenosierung hin. So haben Patienten mit einem maximalen Druckgradienten von mehr als 100 mmHg über der Aortenklappe meist präterminal negative T-Wellen in den linkspräkordialen Brustwandableitungen.

Bei Sinusrhythmus besteht gelegentlich ein P-sinistrotoriale als Zeichen der linksatrialen Belastung. Seltener finden sich Reizleitungsstörungen in Form einer AV-Blockierung oder eines Linksschenkelblocks (5–10%), insbesondere bei von der Aortenklappe ausgehenden Kalkinfiltrationen des Leitungssystems. Ventrikuläre Arrhythmien treten bei zunehmender Einschränkung der linksventrikulären Funktion gehäuft auf.

Thoraxröntgenaufnahme

Radiologisch erscheint das Herz oft von normaler Größe, da es zunächst nur zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Dilatation des Ventrikelkavums kommt. Erst bei linksventrikulärer Dilatation tritt eine Vergrößerung der Herzsilhouette auf.

Die poststenotische Dilatation der ascendierenden Aorta ist ein häufiger Befund bei signifikanter Aortenstenose. Das wichtigste Röntgenzeichen ist jedoch die Kalzifikation der Aortenklappe, die am besten im Thoraxseitenbild oder unter Durchleuchtung erkennbar ist.

Echokardiographie

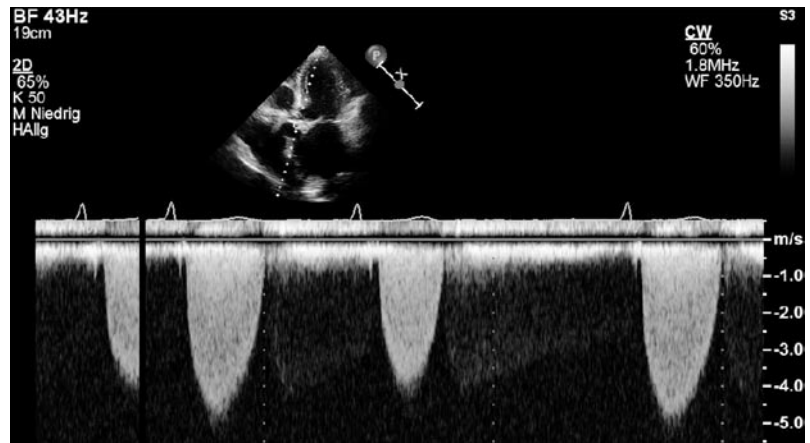
- Der 2D-Dopplerechokardiographie kommt eine Schlüsselfunktion in der nichtinvasiven Diagnostik der Aortenstenose zu.

Die 2D-Echokardiographie erlaubt die morphologische Beurteilung von Verdickung, Kalzifikation und Mobilität der Klappen-segel, eine Analyse des Hypertrophiegrades, der systolischen Funktion sowie der Volumina des linken Ventrikels.

Mithilfe der TTE oder ggf. der TEE kann zwischen bi- und trikuspidaler Klappenanlage sicher differenziert werden. Die planimetrische Bestimmung der KÖF ist mithilfe der TTE fast nie, aufgrund des höheren Auflösungsvermögens und der besseren Bildqualität mit der TEE jedoch in den meisten Fällen möglich. Dies kann insbesondere bei Patienten mit verminderter linksventrikulärer Funktion und grenzwertigem Druckgradienten von entscheidender klinischer Bedeutung sein.

Die CW-Doppleranalyse gestattet, mithilfe der Bernoulli-Gleichung aus dem Flussgeschwindigkeitsprofil den mittleren und den maximalen momentanen Klappengradienten in den meisten Fällen zuverlässig zu errechnen. Der mittlere Druckgradient korreliert besser als der Spitzengradient mit den invasiv gemessenen Werten (■ Abb. 19.8).

■ **Abb. 19.8.** Echokardiographiebefund bei Aortenklappenstenose mit Darstellung der verkalkten Aortenklappe im Vierkammerblick und typischem CW-Dopplerprofil. (Dr. F. Dodos, Herzzentrum Köln)



- ➊ Der dopplerechokardiographisch bestimmte Spitzengradient und der mithilfe der invasiven Messung registrierte »Peak-to-peak«-Gradient sind nicht identisch.

Voraussetzung für eine korrekte dopplerechokardiographische Gradientenbestimmung ist, dass der Dopplerstrahl koaxial mit der Richtung des maximalen Blutflusses ist. Andernfalls droht eine Unterschätzung des wahren Druckgradienten. Deshalb sollte bei mittleren Gradienten im Grenzbereich von 30–50 mmHg und klinischem Verdacht auf eine höhergradige Stenose eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden.

Die Höhe des Druckgradienten ist von der linksventrikulären Funktion, einer evtl. gleichzeitig bestehenden Aorteninsuffizienz und dem Herzminutenvolumen abhängig. Trotz schwerer Aortenstenose kann ein niedriger Gradient gemessen werden, wenn das HZV infolge myokardialer Insuffizienz niedrig ist.

Die Kombination der echokardiographischen Untersuchung mit einem Belastungstest kann zur Differenzierung zwischen einer organisch fixierten und einer funktionellen Aortenstenose bei niedrigem Schlagvolumen nützlich sein.

⚠ Cave

Bei Patienten mit symptomatischer Aortenstenose sind Belastungstests kontraindiziert.

Indiziert ist die Echokardiographie zur ersten Diagnosestellung beim Verdacht auf Vorliegen einer Aortenklappenstenose, z. B. bei Patienten mit einem systolischen Strömungsgeräusch bei der Auskultation, zur Beurteilung der Ventrikelmorphologie und -funktion, bei Patienten mit bekannter Aortenstenose und Veränderung der Symptome, bei Patienten mit Aortenstenose und Schwangerschaft zur Verlaufskontrolle sowie bei asymptomatischen Patienten mit Aortenstenose zur Verlaufskontrolle, die bei schwerer Aortenstenose jährlich, bei mittelgradiger Aortenstenose alle 1–2 Jahre und bei milder Aortenstenose alle 3–5 Jahre durchgeführt werden sollte.

Herzkatheteruntersuchung

Patienten mit signifikanter Aortenstenose sollten einer invasiven Herzkatheterdiagnostik zugeführt werden, sobald sich klinische Symptome einstellen und eine operative Therapie geplant ist. Die invasive Diagnostik bei Aortenstenose dient heutzutage primär der Erkennung bzw. dem Ausschluss einer begleitenden KHK.

Sie ermöglicht darüber hinaus die Registrierung des Klappengradienten, die angiographische Bestimmung der linksventrikulären Volumina und Austreibungsfraktion, des Verkalkungsgrades, die Ermittlung der KÖF sowie die Erkennung von begleitenden Klappenvitien. Die Angiographie ermöglicht ferner die Lokalisation der Stenose, die Beurteilung der Klappenmorphologie (bi-/trikuspid) und -mobilität. Der Zugang zum linken Ventrikel gelingt in mehr als 95% der Fälle durch retrograde Sondierung über die Aortenklappe.

Zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Klappenstenose sind 3 Parameter der Druckgradientenbestimmung gebräuchlich:

- **Spitzengradient:** maximaler systolischer momentaner Druckunterschied zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens.
- **Peak-to-Peak-Gradient:** Differenz zwischen maximalem systolischen Druck im linken Ventrikel und in der Aorta.
- **Mittlerer Druckgradient:** Flächenintegral zwischen linksventrikulärem Druck und Aortendruck (wichtigstes hämodynamischer Parameter).

Bei normaler Ventrikelfunktion ist bei einem mittleren Druckgradienten ≥ 50 mmHg von einer hämodynamisch relevanten Aortenstenose auszugehen. Eine deutliche Einschränkung der linksventrikulären Funktion reduziert den Gradienten über der Klappe.

Zusätzlich zum Druckgradienten sollten das Schlagvolumen und die Herzfrequenz angegeben werden. Die mithilfe der Gorlin-Formel berechnete KÖF ergibt einen von der linksventrikulären Funktion weitgehend unabhängigen Parameter für die Schwere der Klappenobstruktion. In der Gorlin-Formel finden der mittlere Druckgradient, die systolische Ejektionsdauer und das Herzminutenvolumen Berücksichtigung.

⚠ Cave

Bei mithilfe der Thermodilution bestimmtem Schlagvolumen wird bei gleichzeitig vorliegender Aorteninsuffizienz das tatsächlich die Aortenklappe passierende Blutvolumen um den Betrag des Regurgitationsvolumens unterschätzt.

Eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie ist bei Patienten mit Aortenklappenstenose und Verdacht auf Vorliegen einer KHK vor geplanter Klappenoperation indiziert. Eine Herzkatheteruntersuchung mit hämodynamischer Messung sollte zur Bestimmung des Schweregrads einer Aortenklappenstenose durchgeführt werden, wenn nichtinvasive Tests kein eindeutiges Ergebnis liefern oder eine Diskrepanz zwischen diesen Ergebnis-

sen und der klinischen Symptomatik besteht. Eine seltenere Indikation für eine Koronarangiographie ist ein geplanter Aortenklappenersatz mit einem pulmonalen Autograft (Ross-Prozedur), wenn der Ursprung der Koronararterien durch nichtinvasive Techniken nicht eindeutig bestimmt werden kann.

19.4.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Asymptomatische Patienten mit Aortenstenose haben trotz der linksventrikulären Ausflussbahnobstruktion eine gute Prognose. Diuretika sind bei eingeschränkter systolischer Funktion mit den Zeichen des Linksherzversagens indiziert; hierbei kann eine zu starke Senkung der Vorlast zu einer Reduktion der Herzleistung führen. Vasodilatoren können bei Patienten mit Aortenstenose und Lungenödem hilfreich sein. Wegen der ausgeprägten Neigung zu Hypotonien dürfen Nitrate oder ACE-Hemmer bei Patienten mit Aortenstenose jedoch nur mit größter Vorsicht und am besten unter intensivmedizinischer Überwachung gegeben werden. Beim Auftreten von Vorhofflimmern ist die Gabe von Digitalis indiziert. Präferenziell ist zur Wiederherstellung des hämodynamisch günstigeren Sinusrhythmus stets eine medikamentöse oder eine elektrische Kardioversion anzustreben. Wegen des erhöhten Synkopenrisikos sollten sich asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenstenose keinen anstrengenden körperlichen oder sportlichen Belastungen unterziehen. Eine Statintherapie oder auch die kombinierte Gabe von Statin plus Ezetimibe zur Verringerung der Progression einer bereits bestehenden leichten Stenosierung haben sich nicht bewährt.

! Cave

Bei wenigen Patienten kann innerhalb kurzer Zeit die asymptomatische Krankheitsphase in eine symptomatische übergehen und zum plötzlichen Herztod führen.

Die Identifikation dieser Patienten ist sehr schwierig. Umso wichtiger ist es, Patienten ohne Symptome anzuhalten, sich sofort in ärztliche Betreuung zu begeben, sobald Belastungsangina, Dyspnoe oder Synkopen auftreten. Auch für Patienten mit Aortenklappenitium gilt, dass eine Endokarditisprophylaxe nur noch bei Hochrisikopatienten indiziert ist (► Kap. 15).

Operative Therapie Klappenersatz

Patienten mit Symptomen.

Bei Patienten mit schwerer, symptomatischer, kalzifizierter Aortenklappenstenose ist der Aortenklappenersatz die einzige effektive Therapie. Die Indikation ist gegeben, sofern ein mittlerer Gradient von >50 mmHg oder eine KÖF von $<1,0$ cm² vorliegt. Jüngere Patienten mit einer kongenitalen oder einer rheumatischen Aortenklappenstenose ohne Verkalkung können mit der Valvulotomie behandelt werden.

➤ Angesichts der ungünstigen Prognose ist beim Vorliegen von Herzinsuffizienz, Angina-pectoris-Beschwerden oder Synkope bei hämodynamisch signifikanter Aortenstenose ein rascher operativer Klappenersatz angezeigt.

Problematisch ist die Entscheidung zur Operation bei Patienten mit einem mittleren transvalvulären Druckgradienten von 20–30 mmHg und deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Die Verminderung der linksventrikulären Pumpfunktion ist

häufig durch die Nachlasterrhöhung bedingt und verbessert sich durch die Klappenoperation. Ist die Beeinträchtigung der linksventrikulären Pumpfunktion jedoch nicht durch die Nachlasterrhöhung bedingt, führt die Klappenoperation meist nicht zu einer Verbesserung der Pumpfunktion. Dennoch hat die Operation eine günstige Auswirkung auf die Prognose. Ist die linksventrikuläre Funktionsminderung primär myokardialer Genese (nach Myokardinfarkt oder nach Myokarditis etc.) bei nichtkritischer Einschränkung der KÖF, kommt ein operativer Eingriff nicht infrage.

Patienten ohne Symptome. Beim Patienten ohne Symptome mit schwerer Stenosierung der Aortenklappe ist die Indikation zur Operation trotz hämodynamisch signifikanter Stenosierung in der Regel nicht gegeben. Nach den bisherigen Daten ist bei Patienten ohne Symptome das natürliche Letalitätsrisiko niedriger als das peri- und postoperative Risiko, sodass engmaschige klinische und dopplerechokardiographische Kontrollen mit konsequenter Endokarditisprophylaxe gerechtfertigt erscheinen. Eine Operationsindikation besteht hier bei Patienten mit hochgradiger Stenose, die sich aus anderen Gründen einer Bypassoperation, einer Operation der Aorta oder einer Operation weiterer Klappen unterziehen müssen, sowie bei Patienten mit schwerer Aortenstenose und eingeschränkter Ventrikelfunktion mit einer EF unter 50%.

Aortenvalvuloplastie

Nach anfänglicher Euphorie über die in den 1980er Jahren eingeführte Valvuloplastie steht man heute dieser Therapie als elektiver Maßnahme wegen der hohen Restenoserate skeptisch gegenüber. Der Gradient über der Klappe lässt sich akut durch die Dilatation um 30–50% senken. Diese hämodynamische Verbesserung geht auch mit einer deutlichen Verbesserung des subjektiven Befindens einher. Die Dreißigtage-mortalitätsrate liegt aber in einer Größenordnung von 14% und die Einjahresmortalitätsrate bei annähernd 25%. Die Restenoserate innerhalb eines Zeitraums von 6–12 Monaten beträgt ca. 50%. Eine Verbesserung der langfristigen Prognose gegenüber dem natürlichen Verlauf konnte nicht festgestellt werden.

Die Ballonvalvuloplastie wird daher nur noch als überbrückende Maßnahme vor geplanter Klappenersatzoperation bei hämodynamisch instabilen Patienten oder bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen durchgeführt.

Für junge Patienten mit kongenital oder rheumatisch bedingter Aortenstenose und nur geringer Klappenverkalkung haben sich bessere Langzeitergebnisse gezeigt.

Interventioneller Aortenklappenersatz

Eine neue Ära wird durch den inzwischen gut etablierten und evaluierten interventionellen Aortenklappenersatz eröffnet. Mit der Entwicklung von entweder von transfemorale (Core-Valve-Aortenklappenprothese) oder von apikal implantierbaren Aortenklappenbioprothesen (Cribier-Edwards-Aortenklappenprothese) wird ein Verfahren angeboten, dessen Risiko nicht höher ist als bei der Aortenklappensprengung, das aber wegen der Implantation einer Aortenklappenprothese ein günstigeres Langzeitergebnis erwarten lässt. Derzeit liegt die Dreißigtagessterblichkeitsrate bei Hochrisikopatienten bei etwa 10%. Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen liegen in der Literatur noch nicht vor.

19.5 Aorteninsuffizienz

19.5.1 Ätiologie und Pathologie

- Eine Aorteninsuffizienz kann entweder durch eine primäre Erkrankung der Klappensegel (ca. zwei Drittel der Fälle) oder deren Fixation an der Aortenwand bzw. eine Dilatation der Aortenwurzel (ca. ein Drittel der Fälle) hervorgerufen werden. Degenerative Veränderungen haben heutzutage das rheumatische Fieber als Hauptursache einer klappenbedingten Aorteninsuffizienz abgelöst.

Für die Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz gibt es eine ganze Reihe von Gründen. Sie beinhalten eine idiopathische Erweiterung der Aorta, kongenitale Abnormalitäten der Aortenklappe (insbesondere bikuspid angelegte Klappen), kalzifizierende Degenerationen, rheumatische und endokarditische Klappenveränderungen, arterielle Hypertonie, myxomatöse Degenerationen und Aortendissektion. Weniger häufige Ursachen sind traumatische Verletzungen der Aortenklappe, Spondylitis ankylosans, syphilitische Aortitis, rheumatoide Arthritis, Osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos-Syndrom, Reiter-Krankheit, diskrete subvalvuläre Aortenstenosen und Ventrikelseptumdefekt mit Aortensegelprolaps. Selten führen auch anorektische Pharmaka zu einer Aortenklappeninsuffizienz. In den meisten Fällen entwickelt sich die Aortenklappeninsuffizienz langsam progredient und wird von einer zunehmenden Dilatation des linken Ventrikels begleitet. Symptome entwickeln sich dementsprechend langsam und spät. Im Gegensatz hierzu ist der Verlauf bei einer Aortenklappeninsuffizienz infolge einer Endokarditis, eines Traumas oder einer Aortendissektion mit plötzlicher schwerer Aorteninsuffizienz und plötzlicher Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdrucks dramatisch.

19.5.2 Pathophysiologie

Akute Aorteninsuffizienz

Bei der akuten Aorteninsuffizienz wirkt das Regurgitationsvolumen auf einen normal großen linken Ventrikel ein, der nicht an das größere Volumen adaptiert ist. Mit dem abrupten Anstieg des enddiastolischen Volumens arbeitet der Ventrikel am steil aufsteigenden Schenkel der normalen diastolischen Druck-Volumen-Kurve, und der linksventrikuläre enddiastolische Druck sowie der atriale Druck steigen massiv an. Als Kompensation dient der Frank-Starling-Mechanismus. Allerdings ist dieser Kompensationsmechanismus durch die reduzierte Dehnbarkeit des Ventrikels eingeschränkt. Ein zweiter Kompensationsmechanismus ist eine Tachykardie, die aber meist auch nicht ausreicht, um die Regurgitation zu kompensieren. Die klinischen Folgen sind Lungenödem und kardiogener Schock. Noch dramatischer ist die Situation bei Patienten mit vorbestehender Myokardhypertrophie, bei denen das Ventrikellumen bedingt durch die Hypertrophie kleiner ist und die diastolische Druck-Volumen-Beziehung eine noch steilere Kurve darstellt.

Chronische Aorteninsuffizienz

Definition

Die chronische Aorteninsuffizienz ist durch eine Volumenüberlastung des linken Ventrikels gekennzeichnet. Bei der chronischen mittelschweren bis schweren Form ist die Aortendruckamplitude typischerweise erhöht. Der diastolische Aortendruck ist erniedrigt und kann sich bei schwerer Aorteninsuffizienz dem enddiastolischen Druck im linken Ventrikel angleichen.

Bei der chronischen Aorteninsuffizienz kommt es zu einer schrittweisen Adaptation des linken Ventrikels an die gesteigerte Volumenbelastung. Der Ventrikel reagiert auf diese Volumenbelastung mit einer Zunahme des enddiastolischen Volumens, einer Zunahme der Ventrikel-Compliance, um das gesteigerte Volumen ohne Anstieg des Füllungsdrucks aufnehmen zu können, und einer Kombination aus ekzentrischer sowie konzentrischer Myokardhypertrophie. Die Myokardhypertrophie ist nicht zuletzt Folge einer Druckbelastung des Myokards, die zu der chronischen Volumenbelastung hinzukommt. Dies ist der Fall, wenn bei vergrößertem linken Ventrikel die Wandspannung zunimmt. Das größere linksventrikuläre Volumen ermöglicht die Zunahme des Schlagvolumens, um das nach vorne ausgeworfene Blutvolumen konstant zu halten. In der Tat ist bei der chronischen Aorteninsuffizienz die Funktion des linken Ventrikels lange normal. Dementsprechend sind viele Patienten mit einer Aorteninsuffizienz über viele Jahre beschwerdefrei. Erst in der Spätphase kommt es zur Ausbildung einer linksventrikulären Funktionsstörung.

! Cave

Der Übergang zwischen kompensiertem Stadium und linksventrikulärer Dysfunktion ist kontinuierlich schleichend, und es gibt keinen messbaren Parameter, der diesen Übergang eindeutig kennzeichnet.

Problematisch ist hierbei für den Patienten, dass eine initiale linksventrikuläre Funktionsstörung bei chronischer Aorteninsuffizienz in der Regel reversibel ist, da sie meist durch eine exzessive Nachlasterhöhung bedingt ist. Im späteren Stadium beruht die linksventrikuläre Funktionsstörung dagegen auf einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität, die häufig auch nach operativer Korrektur der Aorteninsuffizienz nicht mehr reversibel ist.

19.5.3 Prognose

Die Prognose von Patienten mit chronischer Aorteninsuffizienz ohne Klappenersatz ist von der Symptomatik und dem Grad der linksventrikulären Dysfunktion abhängig.

Patienten ohne Symptome mit chronischer Aorteninsuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion haben eine sehr gute Prognose. Die Mortalität beträgt lediglich 0,2% pro Jahr. Auch die Wahrscheinlichkeit, Symptome und/oder eine linksventrikuläre Funktionsstörung zu entwickeln, ist mit 4,3% pro Jahr sehr gering. Zur Prognose bei Patienten ohne Symptome mit linksventrikulärer Dysfunktion liegen nur wenige Daten vor. Jedoch entwickeln mehr als 25% der Betroffenen pro Jahr Symptome, sodass bei den meisten binnen 2–3 Jahren ein operativer Klappenersatz erforderlich wird.

Beim Vorliegen pektanginöser Beschwerden beträgt die Mortalität >10% pro Jahr, bei Symptomen einer Herzinsuffizienz >20% pro Jahr. Da eine medikamentöse Therapie analog zur Aortenstenose meist keinen dauerhaften Erfolg zeigt, ist bei symptomatischer Aorteninsuffizienz daher in aller Regel ein Klappenersatz indiziert.

19.5.4 Klinische Symptome

Typisch bei Patienten mit chronischer Aorteninsuffizienz ist die lange Zeit kardialer Beschwerdefreiheit. Symptome der eingeschränkten Pumpreserve treten meist erst bei bereits vorhandener myokardialer Dysfunktion auf. Das wichtigste Symptom ist die Belastungsdyspnoe, später können paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe auftreten. Angina pectoris ist seltener als bei der Aortenstenose.

Bei akuter Aorteninsuffizienz stehen plötzlich eintretende Symptome wie starke Dyspnoe und Hypotension bis hin zum Kollaps im Vordergrund. Angina pectoris ist dagegen selten.

19.5.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Bei chronischer mittelschwerer bis schwerer Aorteninsuffizienz ist die Blutdruckamplitude typischerweise hoch. Entscheidender für die klinische Einschätzung des Schweregrads einer Aorteninsuffizienz ist jedoch der diastolische Blutdruck. Der Herzspitzenstoß ist oft hebend sowie häufig nach lateral und inferior verlagert. Ein systolisches Schwirren kann über der Herzbasis palpabel sein.

Typisch für die schwere Aorteninsuffizienz ist ein Pulsus celer et altus. Von den selteneren klinischen Zeichen einer Aorteninsuffizienz sollen das Quincke-Zeichen (sichtbare Kapillarpulsationen) und, sehr selten bei schwerer chronischer Aorteninsuffizienz, das pulssynchrone Kopfnicken (Musset-Zeichen) erwähnt werden.

Bei der akuten Aorteninsuffizienz kann die Blutdruckamplitude normal sein; die oben genannten klinischen Zeichen fehlen häufig.

Auskultatorisch findet sich bei der Aorteninsuffizienz ein normaler bis leiser erster Herzton, der zweite Herzton ist abgeschwächt oder kann bei schwerer Aorteninsuffizienz nahezu fehlen. Ein dritter Herzton ist als Zeichen einer linksventrikulären Volumenbelastung anzusehen.

Das charakteristische Herzgeräusch der Aorteninsuffizienz ist ein hochfrequentes Diastolikum, das direkt nach dem Aortenklappenschlusston beginnt, häufig einen Dekrescendocharakter aufweist und am besten am sitzenden, vornüber gebeugten Patienten in maximaler Expiration auskultierbar ist. Die Schwere der Aorteninsuffizienz korreliert besser mit der Dauer des Geräusches als mit seiner Intensität.

Bei mittelschwerer Aorteninsuffizienz ist das Geräusch zumeist holo-, bei leichter nur frühdiastolisch auskultierbar. Bei schwerer Aorteninsuffizienz kann durch frühe Angleichung des Aorten- und Ventrikeldrucks die spätdiastolische Komponente des Geräusches wieder fehlen. Punctum maximum für die Auskultation ist der linke Sternalrand im dritten und vierten ICR (Abb. 19.9).

Unter einem **Austin-Flint-Geräusch** versteht man ein spätdiastolisches, niederfrequentes Geräusch mit Punctum maxi-

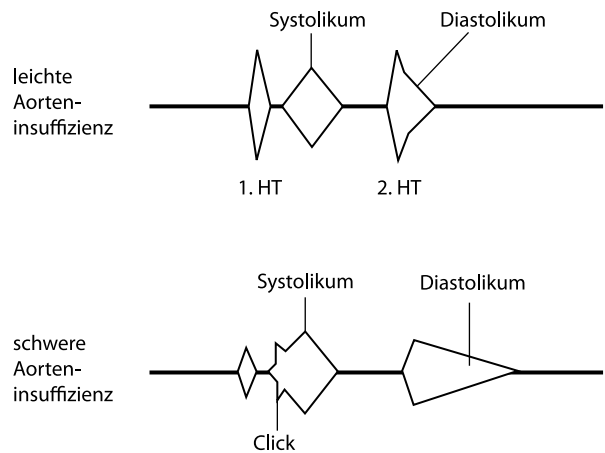


Abb. 19.9. Auskultationsbefund bei Aortenklappeninsuffizienz

um über der Herzspitze, hervorgerufen durch die Endokardbeurteilung des Aorteninsuffizienzjets.

! Cave

Das Geräusch tritt nur bei schwerer Aorteninsuffizienz auf und ist von dem einer Mitralklappenstenose schwer zu unterscheiden.

Elektrokardiogramm

Aufgrund der Volumenbelastung und der Hypertrophie bei der chronischen Aorteninsuffizienz findet sich eine Verlagerung der elektrischen Herzachse nach links. Als Ausdruck einer relativen Koronarinsuffizienz können linkspräkordial gesenkte ST-Strecken mit präterminalen T-Negativierungen vorliegen. Im fortgeschrittenen Stadium treten Störungen des Reizleitungssystems (z. B. Linksschenkelblock) auf. Dennoch ist das EKG kein guter Prädiktor für die Schwere des Vitiums oder das Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie. Bei der akuten Aorteninsuffizienz fehlen Hypertrophiezeichen zumeist, unspezifische ST-Strecken-Veränderungen sind jedoch häufig.

Thoraxröntgenaufnahme

Als Ausdruck der chronischen Volumenbelastung kommt es zur Dilatation des linken Ventrikels, die bei akutem Auftreten fehlt. Eine Kalzifizierung der Aortenklappe ist bei isolierter Aorteninsuffizienz selten, findet sich jedoch häufig bei kombinierten Viti- en. Die Dilatation der Aorta ascendens ist meist ausgeprägter als bei der Aortenstenose.

Echokardiographie

Die Kombination von 2D- und Dopplerechokardiographie ist heute das nichtinvasive Verfahren der Wahl zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Aorteninsuffizienz. Bei der akuten Aorteninsuffizienz kommt dem Nachweis eines vorzeitigen Mitralklappenschlusses mithilfe der M-Mode-Echokardiographie eine diagnostisch und prognostisch wichtige Bedeutung zu.

Die 2D-Echokardiographie erlaubt die detaillierte morphologische Beurteilung der Aortenklappe sowie des Klappenrings und der Größe bzw. pathologischen Veränderungen der Aortenwurzel (z. B. Sinus-Valsalvae-Aneurysma). Außerdem können endsystolischer und enddiastolischer Durchmesser sowie Funktion (Verkürzungsfraktion und EF) des linken Ventrikels als wichtige Parameter in der Prognosebeurteilung erfasst werden.

Insbesondere zur Diagnose einer Aortendissektion und Beurteilung einer begleitenden Aorteninsuffizienz sowie endokarditischer Läsionen verbessert die TEE die diagnostische Aussagekraft.

Dopplerechokardiographisch kann die Aorteninsuffizienz direkt in der spektralen oder in der Farbdopplertechnik mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden.

Besonders mit der **farbkodierten Dopplerechokardiographie** können Ursprung und Größe des Regurgitationsjets bestimmt und so der Schweregrad der Insuffizienz semiquantitativ ermittelt werden, während die CW-Dopplertechnik die Bestimmung der maximalen Flussgeschwindigkeit des Regurgitationsjets erlaubt.

Zur dopplerechokardiographischen Bestimmung des Schweregrads einer Aorteninsuffizienz haben sich 2 Verfahren durchgesetzt:

- Bestimmung der Querschnittsfläche des Regurgitationsjets, bezogen auf die Fläche des linksventrikulären Ausflustrakts, und
- Messung der Jetfläche im Längsachsenschnitt.

Wegen der hohen Sensitivität in der Erfassung auch sehr geringer Insuffizienzjets lassen sich minimale Aorteninsuffizienzen ohne morphologische Klappenveränderungen (»physiologische« Klappeninsuffizienz) mithilfe der Dopplerechokardiographie mit zunehmendem Alter z. T. auch bei Normalpersonen nachweisen.

Die Echokardiographie ist zur Bestätigung der Diagnose Aorteninsuffizienz und Feststellung des Schweregrads, zur Beurteilung der Ätiologie (einschließlich Klappenmorphologie und Beurteilung der Aortenwurzel), Beurteilung der linksventrikulären Funktion und Wanddicke sowie für Kontrolluntersuchungen bei neu auftretender Symptomatik bzw. bei asymptomatischen Patienten mit bekannter Erweiterung der Aortenwurzel indiziert. Die Häufigkeit der Verlaufskontrollen hängt vom Schweregrad der Symptomatik und der Ventrikelfunktion ab. Bei asymptomatischen Patienten mit milder Aorteninsuffizienz und keiner oder nur geringer linksventrikulärer Dilatation reichen in der Regel zwei- bis dreijährige Kontrolluntersuchungen. Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz und bedeutender linksventrikulärer Dilatation (d. h. linksventrikulärer Durchmesser ≥ 60 mm) sind häufigere Kontrolluntersuchungen alle 6–12 Monate erforderlich. Bei einer Ventrikeldilatation >70 mm im enddiastolischen Durchmesser werden sogar vierteljährliche Verlaufskontrollen empfohlen. Halbjährliche echokardiographische Kontrollen werden auch bei den Patienten empfohlen, bei denen eine progrediente Ventrikeldilatation aufgefallen ist.

Belastungstest

Belastungstests wie Dobutamin-Stress-Echokardiographie oder eine Echokardiographie unter ergometrischer Belastung sind bei Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz nur bedingt indiziert. Sie können durchgeführt werden, um die funktionelle Kapazität und die Symptomatik der Patienten bei Belastungen zu evaluieren. Auch können Belastungstests dazu dienen, die vertretbare Schwelle der Patienten bei sportlichen Aktivitäten einzuschätzen. Ein prädiktiver Wert dieser Untersuchungen bei asymptomatischen Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion in Ruhe und ohne schwere linksventrikuläre Dilatation ist jedoch nicht belegt.

■ **Tab. 19.2.** Semiquantitative Beurteilung der Aortensuffizienz in der Angiographie. (Nach Grossman 1991)

Grad	Merkmale
1+	Bei jeder Diastole zeigt sich ein Rückstrom in den LV, der bei der nächsten Systole ausgewaschen wird
2+	Der Rückstrom kontrastiert den gesamten LV, jedoch schwächer als in der Aorta
3+	Das Kontrastmittel füllt den LV über mehrere Schläge
4+	Wie bei 3+, jedoch wird der LV über 1–2 Schläge stärker kontrastiert als die Aorta

LV linker Ventrikel.

Radionuklidventrikulographie

Die Radionuklidventrikulographie ist für die Bestimmung von Volumen und Funktion des linken Ventrikels in Ruhe, initial und im Verlauf indiziert, wenn keine ausreichende Bildqualität in der Echokardiographie erzielt werden kann bzw. bei Diskrepanzen zwischen klinischen und echokardiographischen Befunden. Als Alternative kommt hier jedoch zunehmend die MRT in Betracht.

Herzkatheteruntersuchung

Mithilfe der Angiographie ist eine semiquantitative Abschätzung des Schweregrads der Insuffizienz möglich (■ Tab. 19.2). Zudem können die Morphologie der Aortenklappe (Mobilität, Kalzifikation, bikuspidale Klappe) und der aufsteigenden Aorta (Ausmaß der Dilatation) sowie assoziierte Abnormalitäten (Sinus-Valsalvae-Aneurysma, Dissektionen und begleitende andere Vitien) beurteilt werden.

- Eine Herzkatheteruntersuchung mit Aortenwurzelangiographie und Bestimmung des linksventrikulären Drucks ist zur Bestimmung des Ausmaßes der Aorteninsuffizienz, der linksventrikulären Funktion und der Größe der Aortenwurzel bestimmt, wenn die Ergebnisse der nichtinvasiven Untersuchungen mit den klinischen Befunden beim Patienten nicht in Einklang zu bringen sind. Darüberhinaus besteht eine Indikation zur Koronarangiographie bei Patienten vor geplantem Aortenklappenersatz.

19.5.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Akute Aorteninsuffizienz

Die akute schwere Aorteninsuffizienz hat eine hohe Letalitätsrate von ca. 75% ohne und 25% mit operativer Therapie. Daher besteht in diesen Fällen eine klare Indikation zum dringlichen Klappenersatz. Bis zur definitiven operativen Versorgung der akuten Aorteninsuffizienz ist eine medikamentöse Therapie mit Vasodilatoren (Nitroprussidnatrium), positiv-inotropen Substanzen (Dopamin, Dobutamin) und Diuretika als Überbrückung indiziert. Eine IABP ist kontraindiziert. β -Rezeptorenblocker dürfen nur sehr vorsichtig eingesetzt werden, da sie die kompensatorische Tachykardie aufheben können.

Bei endokarditischer Ursache sollten Patienten, solange sie hämodynamisch stabil sind, präoperativ antibiotisch behandelt werden, um das Risiko einer späteren Prothesenendokarditis zu reduzieren.

Chronische Aorteninsuffizienz

- Das entscheidende therapeutische Prinzip bei der medikamentösen Therapie der chronischen Aorteninsuffizienz ist die Nachlastsenkung.

Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz kommen v. a. ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten ohne bradycardisierende Wirkung zum Einsatz. Eine Therapieindikation besteht dabei bei Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz mit Symptomen und/oder linksventrikulärer Dysfunktion ohne Operationsmöglichkeit, bei Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomen und schwerer linksventrikulärer Dysfunktion zur Überbrückung bis zur Operation und bei asymptomatischen Patienten mit noch normaler Ventrikelfunktion zur Verlängerung der kompensierten Phase. Ob Letzteres wirklich durch eine medikamentöse Therapie erreicht werden kann, ist dabei nicht eindeutig erwiesen. Auch beim Vorliegen einer Hypertonie sollten Vasodilatoren eingesetzt werden. Dabei sollte v. a. eine Senkung des diastolischen Drucks angestrebt werden, um eine Verschlechterung der Aorteninsuffizienz über die Erhöhung der Nachlast zu vermeiden.

! Cave

Der Einsatz von β -Rezeptorenblockern sollte wegen der Verlängerung der Diastolendauer und der damit verbundenen Zunahme der Regurgitation sowie der negativen Inotropie vermieden werden.

Eine Einschränkung körperlicher Belastungen ist bei asymptomatischen Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion nicht erforderlich.

Kontrolluntersuchungen

Zur Überwachung der Progredienz einer Aortenklappeninsuffizienz sind nichtinvasive Kontrolluntersuchungen (Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund, Echokardiographie) ausreichend. Die Nachuntersuchungsfrequenz ist vom Schweregrad der Insuffizienz, Grad der linksventrikulären Dysfunktion und der Symptomatik abhängig.

Bei Patienten ohne Symptome mit leichter Insuffizienz und normaler linksventrikulärer Funktion sind jährliche klinische Kontrollen bzw. echokardiographische Kontrollen alle 2–3 Jahre ausreichend. Bei schwerer Insuffizienz und relevanter Dilatation des linken Ventrikels (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser >60 mm) werden jedoch bereits sechsmonatliche klinische Kontrollen (Echokardiographie alle 6–12 Monate) empfohlen.

Operative Therapie

Ein Aortenklappenersatz ist unabhängig von der Ventrikelfunktion indiziert, wenn der Patient bei schwerer Aorteninsuffizienz symptomatisch ist. Beim asymptomatischen Patienten ist der Klappenersatz indiziert, wenn bei schwerer Aorteninsuffizienz die linksventrikuläre Pumpfunktion eingeschränkt ist (EF $<50\%$) und wenn aus anderen Gründen eine Myokardrevaskularisationsoperation oder ein sonstiger Klappenersatz durchgeführt werden muss. Zu erwägen ist ein Klappenersatz bei schwerer Aorteninsuffizienz auch dann, wenn der Patient zwar asymptomatisch und die EF noch $>50\%$ ist, aber bereits eine deutliche Ventrikeldilatation vorliegt (enddiastolischer Durchmesser >75 mm, endsystolischer Durchmesser >55 mm). Bei noch geringerem Ventrikeldurchmesser kann ein Aortenklappenersatz indiziert sein, wenn Hinweise auf eine progrediente Ventrikeldi-

lation, eine abnehmende Belastbarkeit oder eine pathologische hämodynamische Reaktion bei Belastungen vorliegen.

In der Regel ist ein Klappenersatz erforderlich, wenn gleich in einzelnen Fällen (z. B. traumatischer Abriss eines einzelnen Klappensegels, aneurysmatische Erweiterung des Aortenklappenannulus) rekonstruktive Verfahren ausreichen.

Bei aneurysmatischer Erweiterung der Aorta ascendens muss häufig ein Graft eingesetzt werden, z. T. mit Reimplantation der Koronarien. Das operative Risiko eines solchen Eingriffs ist höher als das eines alleinigen Klappenersatzes.

Das Risiko der Operation ist von Begleiterkrankungen des Patienten und der linksventrikulären Funktion abhängig. Die operative Mortalität bei alleinigem Aortenklappenersatz liegt bei ca. 3,6%. Die Zehnjahresüberlebensrate nach Aortenklappenersatz wegen Aorteninsuffizienz ist von der linksventrikulären Funktion abhängig. Sie beträgt ca. 70% bei normaler, 56% bei mittelgradig reduzierter (EF 35–50%) und 42% bei stark reduzierter (EF $<35\%$) Pumpfunktion.

19.6 Trikuspidalklappenstenose

19.6.1 Ätiologie und Pathologie

Definition

Die Stenosierung der Trikuspidalklappe kommt durch rheumatische Entzündungsvorgänge am Klappenapparat zustande, aber auch durch andere Ursachen wie kongenitale Veränderungen, Kazinoidsyndrom, Tumorinfiltration oder Lupus erythematodes.

Eine Trikuspidalklappenstenose tritt selten als isoliertes erworbenes Vitium im Erwachsenenalter auf. In den meisten Fällen ist sie mit einem postrheumatischen Mitralklappenfehler und hier insbesondere mit der Mitralklappenstenose vergesellschaftet.

Pathologisch-anatomisch finden sich bei der Trikuspidalklappenstenose Verkürzungen der Chordae tendineae mit Schrumpfung und Verklebung der Segelklappen sowie Kommissuren, die zu einer zentralen, oft sichel- oder schlitzförmigen, fixierten Klappenöffnung führen. Klappenkalzifikationen sind die Ausnahme. Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten im Alter zwischen 20 und 60 Jahren; sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern.

19.6.2 Pathophysiologie

Die normale Trikuspidalklappenöffnungsfläche beträgt 6–8 cm²; ab einer Öffnungsfläche $<1,5$ cm² ist von einer hämodynamisch relevanten Trikuspidalklappenstenose auszugehen. Die erschwerte diastolische Entleerung des rechten Vorhofs führt zu einer rechtsatrialen Druckerhöhung (Mitteldruck normal <5 mmHg) und einem diastolischen atrioventrikulären Druckgradienten, der unter Normalbedingungen <1 mmHg ist. Ab einem mittleren Gradienten von ca. 5 mmHg liegt ein hämodynamisch relevantes Vitium vor. Mit zentralen Venendrüken um 10 mmHg werden schon Ödembildung und Organkongestion begünstigt. Dies folgt daraus, dass der rechte Vorhof und das Körpervenensystem eine große Dehnbarkeit haben und häufig die Organstauung viel ausgeprägter ist als die Lungenstauung.

Gleichzeitig kommt es früh zu einer Abnahme des HZV, da der rechte Vorhof aufgrund seiner Compliance nicht geeignet ist, einen geeigneten Druckgradienten zur Überwindung des valvulären Hindernisses aufzubauen.

19.6.3 Prognose

Die sekundären Organinsuffizienzen (Leber- und Niereninsuffizienz) stehen bei isolierter Trikuspidalklappenstenose klinisch im Vordergrund. Sie führen allerdings zu keiner relevanten Einschränkung der Lebenserwartung. In der Praxis wird die Prognose durch die begleitenden und klinisch oft im Vordergrund stehenden anderen Vitien bestimmt.

19.6.4 Klinische Symptome

Da bei den meisten Patienten eine Mitralklappenstenose einer Trikuspidalklappenstenose vorausgeht, haben viele Patienten initial Zeichen der Lungenstauung. Bei isolierter Trikuspidalklappenstenose zeigen die Patienten häufig eine Diskrepanz zwischen Stauungszeichen im venösen Kreislauf wie Hepatomegalie, Beinödeme sowie Aszites und geringer Luftnot. Mattigkeit und geminderte körperliche Leistungsfähigkeit sind Ausdruck des reduzierten HZV.

! Cave

An eine Trikuspidalklappenstenose muss auch gedacht werden, wenn klinische Zeichen der Rechtsherzbelastung trotz adäquater Therapie einer Mitralklappenstenose persistieren.

19.6.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

- Aufgrund der oft nur blanden Symptomatik stellt die klinische Untersuchung die initiale und die wichtigste Grundlage bei der Diagnosestellung einer Trikuspidalklappenstenose dar.

Bei leichter Trikuspidalklappenstenose ist ein positiver hepatojugulärer Reflux häufigstes Untersuchungsmerkmal. Bei fortgeschrittener Trikuspidalklappenstenose und erhaltenem Sinusrhythmus sind **diastolische Jugularvenenpulsationen** sichtbar, die beim Auftreten von Vorhofflimmern allerdings verschwinden. Ein bereits im Sitzen deutlich sichtbarer Halsvenenstau, eine druckschmerzhafte, vergrößerte Leber, rezidivierende periphere Ödeme (bei einem rechtsatrialen Mitteldruck >10 mmHg) sowie Ikterus, Aszites, Anasarka und Pleuraergüsse werden häufig im fortgeschrittenen Stadium beobachtet.

Die Auskultationsphänomene sind am besten im vierten bis fünften ICR sternal und links parasternal zu hören. Im Sinusrhythmus ist bei leicht- und mittelgradigen Trikuspidalklappenstenosen, hervorgerufen durch die Vorhofkontraktion, ein präsystemisches Crescendo-Dekrescendo-Geräusch, das vor dem ersten Herzton endet, auskultierbar. Bei höhergradigen Vitien findet sich am linken unteren Sternalrand ein betonter erster Herzton mit weiter Spaltung. Eventuell ist ein Trikuspidalklappenöffnungs- oder -schließungsgeräusch, bei gleichzeitiger Mitralklappenstenose nach dem Mitralklappenöffnungs- und v. a. parasternal links, zu auskultieren. Dem schließt sich als auskultatorischer Hauptbefund ein mesodiastolisches

niederfrequentes Geräusch mit Punctum maximum am linken unteren Sternalrand an. Die Geräusche werden – im Unterschied zu dem Auskultationsbefund der oft begleitenden Mitralklappenstenose – in Rechtsseitenlage, beim Anheben der Beine oder bei Inspiration lauter (diastolisches Rivero-Carvallo-Zeichen).

Elektrokardiogramm

Bei erhaltenem Sinusrhythmus spricht ein P-dextroatriale mit erhöhter, nichtverbreiteter P-Welle ($>0,25$ mV) in II, III und aVF sowie einem betonten ersten Anteil der P-Welle in V_1 und V_2 bei gleichzeitig fehlenden Zeichen einer rechtsventrikulären Hypertrophie für eine isolierte Trikuspidalklappenstenose. Gelegentlich tritt ein AV-Block I. Grades auf. Vorhofflimmern ist bei isolierter Trikuspidalklappenstenose ungewöhnlich.

Thoraxröntgenaufnahme

Die radiologischen Veränderungen im Thoraxbild sind oft nicht sehr eindrucksvoll und können selbst bei hämodynamisch bedeutsamer Trikuspidalklappenstenose fehlen. Der rechte Vorhof erscheint im posterior-anterioren Strahlengang nach rechts verbreitert und führt bei schwerer Trikuspidalklappenstenose zu dem Bild einer Kardiomegalie. Der Mediastinalschatten kann durch die erweiterte und pulsierende V. cava superior und V. azygos nach rechts verbreitert sein. Sehr selten sieht man in der Durchleuchtung Verkalkungen des Trikuspidalklappenapparates.

Echokardiographie

Goldstandard zur Evaluation der Klappenfunktion ist die zweidimensionale Echokardiographie, die in den meisten Fällen eine genaue Beurteilung der Klappenstrukturen erlaubt. Es lassen sich fast immer verdickte und verplumpte Trikuspidalsegel mit teilweiser Fusion und konsekutiv verminderter Beweglichkeit nachweisen.

- Pathognomonisch für die Trikuspidalklappenstenose ist echokardiographisch ein diastolisches »doming« der Trikuspidalsegel mit verminderter Separationsbewegung.

Auffallend ist bei der isolierten Trikuspidalklappenstenose die dysproportionale Vergrößerung des rechten Vorhofs bei normal großem rechten Ventrikel. Im Gegensatz zur rheumatischen Trikuspidalklappenstenose bestehen die morphologischen Veränderungen beim Karzinoidsyndrom meist aus einer fibrotisch bedingten Verdickung der Klappe mit eingeschränkter Beweglichkeit, jedoch keiner Fusion der Segelränder.

Die CW-Dopplerechokardiographie ermöglicht den Nachweis einer erhöhten Flussgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe und die Gradientenbestimmung nach der modifizierten Bernoulli-Gleichung.

Herzkatheteruntersuchung

Die Diagnostik und die präoperative Schweregradbestimmung der Trikuspidalklappenstenose erfolgen heute üblicherweise durch die Echokardiographie. Im Rahmen einer invasiven Diagnostik erlaubt eine simultane diastolische Druckregistrierung in rechtem Vorhof und Ventrikel die Gradientenbestimmung über der Trikuspidalklappe. Provokationsmanöver in Form von Flüssigkeitszufuhr in Verbindung mit einer Frequenzanhebung, z. B. durch Atropininjektion, können in Zweifelsfällen die diagnostische Sicherheit erhöhen. Eine angiographische Darstellung der Trikuspidalklappe erfolgt durch Kontrastmittelinjektion in den rechten Vorhof.

19.6.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Die Symptome der Rechtsherzinsuffizienz werden durch Gabe von **Diuretika** unter gleichzeitiger Kochsalzrestriktion behandelt. Die häufig geklagten gastrointestinalen Beschwerden können ggf. noch zusätzlich symptomatisch (z. B. Antacida bei Stauungsgastritis) behandelt werden. Für den Erfolg der Therapie, insbesondere bei begleitenden anderen Vitiien, ist zu berücksichtigen, dass es aufgrund der Stauung im Mesenterialbereich zu erheblichen Resorptionsstörungen von Medikamenten kommen kann. Bei Dekompensationserscheinungen ist daher eine i.v.-Therapie bis zur Rekompensation empfehlenswert.

Operative Therapie

Eine chirurgische Therapie sollte bei Mehrklappenvitien, insbesondere in der Kombination mit einer Mitralklappenstenose, gleichzeitig mit deren chirurgischer Sanierung durchgeführt werden, wenn der mittlere Gradient 5 mmHg übersteigt oder die KÖF unter 2,0 cm² liegt.

- Die definitive Entscheidung zur chirurgischen Klappensanierung wird oft erst intraoperativ gefällt.

Bei der operativen Therapie durch Klappenersatz wird vielfach einer Bioprothese der Vorzug gegeben, da mechanische Prothesen trotz effektiver Antikoagulation mit einem höheren Risiko der Thrombosierung als z. B. Prothesen in Mitralklappenposition einhergehen. Außerdem ist die Neigung zur Degeneration der biologischen Prothesen in Trikuspidalklappenposition, am ehesten als Folge der niedrigeren Druckbelastung, geringer.

Bei isolierter Trikuspidalklappenstenose oder Bioprothesenstenose besteht neben der chirurgischen Therapie die Möglichkeit einer perkutanen Ballonvalvuloplastie. Eine häufige Komplikation hierbei ist jedoch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz. Wenn eine schwere Trikuspidalklappeninsuffizienz entsteht, ist das klinische Ergebnis der Valvuloplastie schlecht.

19.7 Trikuspidalklappeninsuffizienz

19.7.1 Ätiologie und Pathologie

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz entwickelt sich in den meisten Fällen sekundär als funktionelle valvuläre Störung. Sie ist eine typische Komplikation rechtsventrikulärer Hypertonie und Dilatation unterschiedlicher Genese. Ursachen sind somit Myokardinfarkt mit Beteiligung des rechten Ventrikels, spätes Stadium einer chronischen Herzinsuffizienz, Cor pulmonale, häufig als Folge einer Trikuspidalklappenringdilatation. In diesen Fällen kann die Trikuspidalklappeninsuffizienz verschwinden, wenn die Rechtsherzbelastung behoben ist. Auch ein rechtsventrikulärer Papillarmuskel- oder Sehnenfadenabriss kann zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz führen. Ein rheumatisches Fieber kann eine organische Trikuspidalklappeninsuffizienz bedingen. Weitere Ursachen für primäre Veränderungen an der Trikuspidalklappe sind das Kazinoidsyndrom, die Endomyokardfibrose, traumatische Herzschädigungen und die bakterielle Endokarditis, die als Trikuspidalklappenendokarditis insbesondere bei Drogenabhängigen nach unsterilen Injektionen beobachtet wird. Selten tritt eine Trikuspidalklappeninsuffizienz als Folge einer kongenitalen Klappendeformation auf, oder sie ist Folge eines Defekts des AV-Kanals oder tritt im Rahmen einer Ebstein-Anomalie auf.

19.7.2 Pathophysiologie

Die seltene isolierte Trikuspidalklappeninsuffizienz zeichnet sich durch einen systolischen Blutrückfluss aus dem rechten Ventrikel in den rechten Vorhof aus. Sie führt aufgrund des niedrigen systolischen Druckgradienten zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof zunächst nur zu geringen hämodynamischen Rückwirkungen, zumal das Blut in ein Gefäßsystem mit großer Volumenkapazität zurückströmt. Pathophysiologisch besteht durch das Pendelblut eine Volumenbelastung sowohl des rechten Ventrikels als auch des rechten Vorhofs. Das in der Kammerstole aus dem rechten Ventrikel in den Vorhof zurückgeströmte Blut muss in der Diastole unter entsprechender Druckerhöhung auf Vorhofebene vorwärtsgepumpt werden. Adaptiv kommt es zur rechtsventrikulären und -atrialen Hypertrophie.

Hämodynamisch, und damit klinisch, werden diese Veränderungen erst relevant, wenn gleichzeitig auf dem Boden anderer Erkrankungen eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf mit konsekutiver rechtsventrikulärer Druckbelastung besteht. Dann kann das Regurgitationsvolumen das »Nettoschlagvolumen« des rechten Ventrikels übersteigen.

Besonders ungünstig ist eine plötzliche Druckbelastung (z. B. bei fulminanter Lungenembolie), die auf einen nicht durch kompensatorische Hypertrophie adaptierten rechten Ventrikel trifft. Dann summieren sich akute Druckbelastung und konsekutive Volumenbelastung durch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, sodass sehr rasch eine Rechtsherzdekompensation resultiert.

19.7.3 Prognose

Aufgrund der überwiegend sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz wird die Prognose in den meisten Fällen überwiegend durch die zugrunde liegende Erkrankung bestimmt. Eine Leberstauung mit konsekutiver Funktionseinbuße, portaler Hypertension sowie Aszitesbildung als Folge der Trikuspidalklappeninsuffizienz hat eine ungünstige Prognose.

19.7.4 Klinische Symptome

Ähnlich wie bei der Trikuspidalklappenstenose steht die Grunderkrankung, insbesondere bei zusätzlichem Mitralklappenfehler, im Vordergrund. Ohne gleichzeitig bestehende pulmonale Hypertonie bleibt die Trikuspidalklappeninsuffizienz oft lange asymptomatisch. Meistens treten unspezifische subjektive Symptome (Leistungsabfall, Gewichtsverlust, Rhythmusstörungen, Ikterus) erst dann auf, wenn es zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens, sei es unter Belastung oder in Ruhe, kommt. Die Stausungssymptome der Rechtsherzinsuffizienz entsprechen denen der Trikuspidalklappenstenose.

19.7.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Wie bei der Trikuspidalklappenstenose imponieren die Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz mit Halsvenenstauung, peripheren Ödemen, Leber- und Milzstauung mit Aszites sowie in fortgeschrittenen Stadien Ikterus, Anasarka und eine periphere Zyanose bei erniedrigtem Herzminutenvolumen.

Sichtbar sind oft **systolische Pulsationen** der Halsvenen als Ausdruck der erheblichen Regurgitation in den rechten Vorhof und die V. cava. Gelegentlich finden sich rechtspräkordiale Pulsationen sowie systolische Pulsationen der vergrößerten Leber, die allerdings in fortgeschrittenen Stadien mit dann einsetzendem Leberumbau (Cirrhose cardiaque) wieder verschwinden können. Meist besteht ein hepatojugulärer Reflux.

Während bei der leichten Trikuspidalklappeninsuffizienz eine tiefe Inspiration zu einem Abfall des Venendrucks bei gleichzeitiger Zunahme der Trikuspidalklappeninsuffizienz führt, kommt es in fortgeschrittenen Stadien paradoxerweise zu einem Anstieg des Venendrucks, sog. Kussmaul-Phänomen.

Auskultatorisch imponieren ein hochfrequentes, holosystolisches und bandförmiges Geräusch mit *Punctum maximum* über dem vierten ICR rechts parasternal und ggf. Fortleitung bis zur Herzspitze oder nach subxyphoidal.

- Typischerweise wird das Systolikum bei Inspiration lauter oder tritt erst bei Inspiration auf, sog. systolisches Rivero-Carvalho-Zeichen (pathognomonisch für die Trikuspidalklappeninsuffizienz, aber nicht obligat).

Andere Provokationsmanöver, die zu einer vermehrten Füllung der rechtsseitigen Herzhöhlen und somit einem höheren systolischen Rückfluss über die Trikuspidalklappe führen (z. B. Anheben der Beine), können ebenfalls diagnostisch genutzt werden. Ein dritter, vom rechten Ventrikel ausgehender Herzton kann vorliegen.

Elektrokardiogramm

Im EKG entwickeln sich Zeichen der Rechtsherzbelastung und -hypertrophie (Sokolow-Lyon-Index $RV_1 + SV_5 > 1,05$ mV, Endstreckenveränderungen in $V_1 - V_3$). Meist besteht ein Rechtstyp und im Verlauf tritt ein P-dextroatriale sowie ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock auf. Vorhofflimmern ist nicht ungewöhnlich.

Thoraxröntgenaufnahme

Radiologisch imponieren die gleichzeitige Vergrößerung von rechtem Ventrikel und rechtem Vorhof. Der rechte Herzrand ist verstärkt vorgewölbt; es zeigt sich eine dreieckige Konfiguration des Herzens im posterior-anterioren Strahlengang. Im Seitbild wölbt sich die Ausflussbahn des rechten Ventrikels in den Retrosternalraum vor. Bei der primären Trikuspidalklappeninsuffizienz findet sich eine relative Minderdurchblutung der Lunge, während sich bei der sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz häufig auch Zeichen der pulmonalen Hyperämie und Hypertension nachweisen lassen. Eine Mediastinalverbreiterung wird durch die verbreiterte V. cava superior und V. azygos hervorgerufen. Aszites kann zu einer kranialen Verlagerung der Zwerchfelle führen.

Echokardiographie

Mit der zweidimensionalen Echokardiographie können ein Papillarmuskelabriss oder endokarditische Veränderungen der Klappen als Ursache einer primären Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgewiesen werden. Postreumatisch zeigen sich oft verdickte Segel mit eingeschränkter Beweglichkeit. Differenzialdiagnostisch sollte immer an eine Ebstein-Anomalie gedacht werden. Bei sekundärer Insuffizienz erscheinen die Segel morphologisch unauffällig.

Je nach Schweregrad imponieren eine Dilatation der rechtseitigen Herzhöhlen, eine Erweiterung der V. cava inferior mit feh-

lendem inspiratorischen Kollaps, eine rechtsventrikuläre Volumenbelastung mit konsekutiver Verkleinerung des linksventrikulären Kavums sowie eine systolische inverse (paradoxe) Septumbewegung.

Zur Schweregradbestimmung der Insuffizienz wird die farbdopplerechokardiographisch bestimmte Fläche des systolischen Regurgitationsjets im rechten Vorhof herangezogen. Weiterhin korreliert der Durchmesser der V. contracta gut mit dem Regurgitationsvolumen. Eine semiquantitative Abschätzung kann auch aus der Flussumkehr in der V. cava inferior oder den Lebervenen vorgenommen werden.

- Bei vielen Personen ohne signifikante Trikuspidalklappeninsuffizienz wird ein Regurgitationsjet beobachtet.

Verlaufskontrollen sind hier bei fehlenden klinischen Symptomen nicht indiziert. Zur besseren Unterscheidung zwischen einer Trikuspidalklappenregurgitation als Folge einer pulmonalen Hypertonie und als primäre Folge von Veränderungen im Bereich der Trikuspidalklappe gilt, dass ein systolischer pulmonaler Druck >55 mmHg eine Trikuspidalklappeninsuffizienz ohne Veränderungen an den Klappen erklärt. Umgekehrt reflektiert ein Regurgitationsjet bei einem systemischen Pulmonaldruck <40 mmHg häufig eine strukturelle Veränderung des Klappenapparates.

Herzkatheteruntersuchung

Die invasive Diagnostik spielt heute ähnlich wie bei der Trikuspidalklappenstenose eine der Echokardiographie untergeordnete Rolle. Unabhängig von der Genese kommt es mit zunehmender Trikuspidalklappeninsuffizienz zum Anstieg des diastolischen Drucks im rechten Ventrikel sowie des Mitteldrucks im rechten Vorhof mit Betonung der v-Welle. Diese hämodynamischen Veränderungen werden durch Inspiration verstärkt (positives Kussmaul-Zeichen). Mit zunehmender Trikuspidalklappeninsuffizienz ähnelt die Druckkurve des Vorhofs immer mehr der des rechten Ventrikels. Ein pulmonalarterieller systolischer Druck <40 mmHg spricht eher für eine primäre Trikuspidalklappeninsuffizienz, >55 mmHg eher für eine sekundäre Schädigung. Die Beurteilung der Regurgitation und der rechtsventrikulären Funktion erfolgen durch ein rechtsventrikuläres Angiogramm.

19.7.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Die klinischen Auswirkungen des Rechtsherzversagens und des konsekutiven Rückstaus können nur symptomatisch, wie bei der Trikuspidalklappenstenose (► Abschn. 19.6.6) ausgeführt, therapiert werden. Im Vordergrund steht die Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung.

Operative Therapie

Eine Trikuspidalklappenrekonstruktion oder Trikuspidalklappenanuloplastie ist bei Patienten mit schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz, die sich primär einer Mitralklappenoperation unterziehen, von Nutzen. Weniger eindeutig ist die Evidenz für die primäre Trikuspidalklappenoperation, sei es eine Rekonstruktion oder ein Klappenersatz bei isolierter schwerer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Eine weitere schwächere Operationsindikation ist zudem eine nichthochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Patienten, die sich einer Mitralklappenoperation

unterziehen und bei denen eine pulmonale Hypertonie oder eine Trikuspidalklappenringdilatation vorliegt. Teilweise hilft hier zur Therapieentscheidung die intraoperative TEE. Mit ihrer Hilfe kann die Entscheidung, ob ein Zweiklappeneingriff vorgenommen werden muss, davon abhängig gemacht werden, ob nach Mitralklappeneingriff die Trikuspidalklappeninsuffizienz kleiner geworden ist oder persistiert.

Chirurgisch bestehen sowohl die Möglichkeiten der Trikuspidalklappenrekonstruktion und -raffung mit und ohne prothetischen Ring (Carpentier-Ring/DeVega-Anuloplastie) als auch des kompletten prothetischen Ersatzes. Ein Klappenersatz sollte nur bei ausgeprägter Klappendegeneration oder vollständiger Zerstörung durchgeführt werden.

- Eine biologische Klappe ist einer mechanischen vorzuziehen, da Kunstklappen in Trikuspidalposition häufig Ursache thrombotischer Komplikationen sind.

19.8 Pulmonalstenose

Die Pulmonalklappe ist selten beim rheumatischen Fieber und auch nur selten bei einer Endokarditis betroffen. Der häufigste erworbene Pulmonalklappenfehler ist die Pulmonalklappeninsuffizienz aufgrund einer Ringdilatation bei länger bestehender pulmonaler Hypertonie. Ansonsten überwiegen bei der Pulmonalklappe kongenitale Veränderungen. Allenfalls kommt eine erworbene Pulmonalstenose als Folge eines Karzinoidsyndroms vor, wenn es durch fibröse Plaques im rechtsventrikulären Ausflusstrakt zu einer Konstriktion des Pulmonalklappenrings und einer Verkürzung sowie Fusion der Segel kommt. Eine Pulmonalstenose kann weiterhin Folge einer externen Obstruktion des Klappenrings durch kardiale Tumoren oder eines Sinus-Valsalvae-Aneurysmas sein.

19.9 Pulmonalklappeninsuffizienz

19.9.1 Ätiologie und Pathologie

Insuffizienzen der Pulmonalklappe sind im Erwachsenenalter wesentlich häufiger als Pulmonalstenosen. Sie entstehen hauptsächlich sekundär als Folge einer pulmonalen Hypertonie mit konsekutiver Dilatation des Pulmonalklappenrings. Die zweithäufigste Ursache ist die bakterielle Endokarditis mit Befall der Pulmonalklappe (zunehmend bei Drogenabhängigen). Eine Pulmonalinsuffizienz nach Valvulotomie/Valvuloplastie oder nach operativen Eingriffen bei kongenitalen Vitien stellt weitere Möglichkeiten dar. Andere Grunderkrankungen wie das Karzinoid, Lues, Trauma oder eine postreumatische Genese sind selten.

19.9.2 Pathophysiologie

Die isolierte Pulmonalklappeninsuffizienz führt, analog der Aortenklappeninsuffizienz, zu einer kombinierten Druck- und Volumenbelastung sowie konsekutiver exzentrischer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Die Regurgitation bedingt eine Dilatation des rechtsventrikulären Aus- und Einflusstrakts. Das Pendelblut hat auch eine Erweiterung des Pulmonalarterienhauptstamms zur Folge.

19.9.3 Prognose

Die Lebenserwartung ist nur bei gleichzeitig vorliegender pulmonaler Hypertonie eingeschränkt und wird dann durch die zugrunde liegende Erkrankung bestimmt.

19.9.4 Klinische Symptome

Klinisch überwiegen Symptome, die nicht durch die Pulmonalklappeninsuffizienz, sondern durch die Grunderkrankung (andere Klappenfehler mit sekundärer Pulmonalklappeninsuffizienz, Endokarditis mit anderen Organkomplikationen, Karzinoid etc.) hervorgerufen werden. Ohne gleichzeitige pulmonale Hypertonie und Trikuspidalklappeninsuffizienz machen sich Pulmonalklappenfehler daher oft gar nicht bemerkbar.

19.9.5 Diagnostik

Bei der körperlichen Untersuchung treten klinische Auffälligkeiten nur bei gleichzeitiger pulmonaler Hypertonie oder Rechts-herzversagen mit Trikuspidalklappeninsuffizienz auf.

Das diastolische Rückstromgeräusch der **primären Pulmonalklappeninsuffizienz** ohne pulmonale Hypertonie ist leise, niederfrequent und nimmt bei Inspiration zu. Es ist vom Pulmonalklappenschluss abgesetzt und am besten im dritten und vierten ICR parasternal links auszukultieren.

Bei einer **relativen Pulmonalklappeninsuffizienz** infolge einer pulmonalen Hypertonie mit systolischen Drücken >60 mmHg ist der Charakter des Diastolikums laut und hochfrequent. Es beginnt unmittelbar nach dem Pulmonalklappenschluss (Graham-Steell-Geräusch).

Elektrokardiogramm

Elektrokardiographisch finden sich die Zeichen der Rechtsherzbelastung wie bei der Trikuspidalklappeninsuffizienz (z. B. Sokolow-Lyon-Index $RV_1+SV_5>1,05$ mV, Endstreckenveränderungen in V_1-V_3).

Thoraxröntgenaufnahme

Der rechte Ventrikel und die Pulmonalarterie sind bei der Pulmonalinsuffizienz erweitert. Der volumenbelastete rechte Ventrikel nimmt bei der Pulmonalklappeninsuffizienz die gesamte Herzvorderfläche ein; hierdurch wird der linke Ventrikel nach lateral und dorsal verlagert. Das Pulmonalissegment ist in der Herztaille prominent. In der Durchleuchtung erkennt man verstärkte Pulsationen des dilatierten Pulmonalarterienhauptstamms, während die Lappen- und die Segmentarterien normal weit sind.

Echokardiographie

Im zweidimensionalen Echokardiogramm imponieren Zeichen der rechtsventrikulären Volumenbelastung.

Mithilfe der verschiedenen Dopplerverfahren lässt sich eine Pulmonalklappeninsuffizienz mit hoher Sensitivität diagnostizieren, die in trivialer Form jedoch auch bei Normalpersonen häufig nachweisbar ist. Ein konstantes Rückflusssignal mit hohen Flussgeschwindigkeiten im rechtsventrikulären Ausflusstrakt während der gesamten Diastole weist auf eine sekundäre Pulmonalklappeninsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie hin. Die diastolisch abnehmende Geschwindigkeit des Regurgitationssig-

nals spricht für eine schwere valvuläre organische Pulmonalklappeninsuffizienz.

Herzkatheteruntersuchung

Die Pulmonalklappeninsuffizienz kann durch Kontrastmittelinjektion in die Pulmonalarterie mit entsprechender Regurgitation in den rechten Ventrikel angiographisch dargestellt werden; hierbei kann der in der Klappe liegende Katheter eine minimale Insuffizienz vortäuschen. Bei der Druckmessung in der Pulmonalarterie und im rechten Ventrikel zeigt sich bei schweren Insuffizienzen ein spätsystolischer Druckangleich als Ausdruck der retrograden Ventrikelfüllung.

19.9.6 Therapie

Medikamentöse Therapie

Bei Zeichen des Rechtsherzversagens sind Diuretika indiziert.

Operative Therapie

Falls eine Pulmonalklappeninsuffizienz einer operativen Therapie (z. B. bei Endokarditis) bedarf, wird dies i. Allg. ein bioprotetischer Klappenersatz sein.

19.10 Prothetischer Herzklappenersatz

19.10.1 Klappenprothesentypen

Prothetische Herzklappen werden in 2 Kategorien eingeteilt: mechanische und biologische Klappenprothesen. Die verschiedenen Modelle unterscheiden sich in ihrer Haltbarkeit, Thrombogenität und hämodynamischen Eigenschaften.

Mechanische Klappenprothesen

Kugel-Käfig-Prothese. Der älteste, 1960 eingeführte Typ ist die Starr-Edwards-Kugel-Käfig-Prothese. Die Starr-Edwards-Prothese besteht aus einem Kautschukball, der sich in einem metallenen Käfig 1–2 cm frei hin und her bewegen kann. Diese Prothesen sind außerordentlich langlebig und zuverlässig. Aufgrund der ungünstigen hämodynamischen Eigenschaften und der hohen Thromboembolierate werden sie heute nicht mehr implantiert.

Kippscheibenprothese. Der zweite, 1969 eingeführte mechanische Prothesentyp ist die Kippscheibenprothese. Diese Klappen (z. B. Björk-Shiley, Medtronic Hall, Lillehei-Kaster, Omnicarbon und Omniscience) besitzen neben dem metallischen Nahtring eine frei drehbare Scheibe, die je nach Modell von einer Bügel- oder Stiftkonstruktion gelagert wird und zwischen Öffnung sowie Klappenschluss einen Winkel von 60–85° einschließt. Diese Prothesen weisen einen deutlich geringeren Gradienten auf als die Kugel-Käfig-Prothesen. Kippscheibenexkursion, Bügel und Klappenring sind unter Durchleuchtung gut zu beurteilen.

Zweiflügelprothese. Dieser heutzutage bevorzugte Klappentyp (z. B. St. Jude, Sorin, Carbomedics, Medtronic, Edwards, Duro-medics) besteht aus 2 halbkreisförmigen Klappen und hat ein sehr günstiges Strömungsverhalten, da sich die beiden Flügel fast völlig parallel (bis etwa 85°) zur Ringebeine öffnen können. Sie haben die niedrigsten Gradienten aller mechanischen Prothesen. Die Flügel und der Ring dieser Prothesen sind wenig röntgen-

kontrastgebend, sodass sie am besten seitlich (Strahlengang parallel zur Klappenebene) bei Durchleuchtung erkennbar sind. Die Beurteilung der Beweglichkeit der beiden Flügel (in geöffnetem Zustand: $11 \pm 1^\circ$, in geschlossenem Zustand: $120 \pm 2^\circ$) kann zur Diagnose einer Fehlfunktion, etwa bei Thrombosierung, beitragen.

☛ Bei allen Kunstklappenprothesen findet sich ein gewisses Regurgitationsvolumen.

Man unterscheidet dabei die statische von der dynamischen Regurgitation. Die dynamische Regurgitation entsteht während des Klappenschlusses und ist am niedrigsten bei den Kippscheibenprothesen, gefolgt von den Zweiflügelprothesen. Die statische Regurgitation tritt im geschlossenen Zustand auf und ist bei den meisten Klappen als konstruktionsbedingter Auswaschvorgang im Farbdopplerechokardiogramm gut nachweisbar.

Biologische Herzklappenprothesen

Obwohl sie den natürlichen Herzklappen ähneln, sind die hämodynamischen Eigenschaften der Bioprothesen wegen des relativ geringeren Durchmessers, bedingt durch Nahtring und Haltegerüst, durchweg ungünstiger.

Heterograft. Die Bioklappen werden entweder aus bovinem Perikard (Aortenposition, z. B. Carpentier-Edwards) oder aus denaturierten Schweineortenklappen hergestellt. Sie sind mit einem Nahtring und jeweils an den Kommissuren mit einem Haltegerüst aus rostfreiem Stahl versehen. Die gerüstlosen Bioprothesen (z. B. Medtronic Freestyle) werden bevorzugt bei Patienten mit einem sehr kleinen Klappenannulus in Aortenposition implantiert.

Kryokonserviertes Homograft. In Aortenposition werden immer häufiger kryokonservierte Homografts, v. a. bei jüngeren Patienten und bei Klappenersatz nach Endokarditis eingesetzt. Die Implantation erfolgt üblicherweise ohne Haltegerüst; hierbei bleibt ein Teil der Aortenwurzel des Spenders erhalten und die Koronararterien werden reimplantiert. Das hämodynamische Profil ist mit dem nativer Klappen vergleichbar. Die Homograftklappen zeigen darüber hinaus Vorteile bei Patienten mit Endokarditis bzw. sind weniger anfällig für eine frühe Endokarditis nach Klappenersatz.

Ross-Prozedur. Eine Variante dieses Verfahrens stellt die Ross-Prozedur dar, bei der die erkrankte Aortenklappe durch die eigene Pulmonalklappe ersetzt wird sowie anstelle der Pulmonalklappe ein aortaler oder pulmonaler Homograft oder eine Bioprothese tritt. Dieses Verfahren hat insbesondere bei Kindern und Jugendlichen sehr gute Ergebnisse gezeigt, da die in Aortenposition implantierte Pulmonalklappe kindlicher Patienten mitwachsen kann.

Operative Klappenrekonstruktion

Vor Einführung der Kunstklappen war die operative Klappenrekonstruktion Methode der Wahl. Diese Methode wurde dann jedoch wegen der hohen Restenoserate verlassen. Bei der Aortenklappe stellt v. a. die bikuspidale Klappe eine Indikation für die operative Klappenrekonstruktion dar. Der Vorteil ist der fehlende Bedarf an dauerhafter Antikoagulation bei niedrigem Thromboembolierisiko und eine geringe Endokarditisanfälligkeit. Ähnliches gilt für die Mitralklappenrekonstruktion. In beiden Fällen stehen Langzeitstudien insbesondere in Abhängigkeit von der spezifischen Klappenpathologie bislang aus.

19.10.2 Auswahl des Prothesentyps

Die Entscheidung für eine mechanische oder eine biologische Prothese hängt im Wesentlichen vom Alter und von Kontraindikationen für eine lebenslange Antikoagulation ab. Für Patienten mit Aortenklappenersatz gilt, dass im Alter unter 65 Jahren und bei fehlenden Kontraindikationen bezüglich einer Antikoagulation eine mechanische Prothese implantiert werden sollte. Eine mechanische Prothese ist auch bei Patienten indiziert, die wegen zusätzlicher anderer mechanischer Klappenprothesen oder aus sonstigen Gründen ohnehin antikoaguliert werden müssen. Eine Bioprothese ist demnach bei Patienten über 65 Jahren, die keine sonstige Indikation für eine Antikoagulation haben, oder bei Patienten, die aufgrund ihres Lebensstils, ihrer Lebensplanung oder aus medizinischen Gründen nicht dauerhaft antikoaguliert werden können, indiziert. Hierzu gehören Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch ebenso wie Menschen mit Berufen oder Sportarten, die ein höheres Verletzungsrisiko mit sich bringen. Ähnliche Überlegungen gelten auch für den Mitralklappenersatz. Hier kommt der Rekonstruktion oder auch Anuloplastie eine größere Bedeutung zu, als dies bei der Aortenklappe der Fall ist. Eine große Bedeutung wird bei allen Verfahren der Einhaltung zumindest eines Teils des Mitralklappenhalteapparates beigegeben, da dies langfristig zu besseren hämodynamischen Ergebnissen führt.

19.10.3 Antikoagulation

Patienten mit **biologischen Prothesen** sollten während der ersten 3 postoperativen Monate antikoaguliert werden (INR 2–3). Danach ist eine Antikoagulation nur bei Patienten mit Risikofak-

toren (Vorhofflimmern, schwer reduzierte linksventrikuläre Funktion, stattgehabte Thromboembolie, vermehrte Gerinnungsneigung) erforderlich. Ohne größeres thrombembolisches Risiko sollten 75–100 mg ASS gegeben werden.

Mechanische Prothesen erfordern durchweg eine lebenslange effektive Antikoagulation der Patienten. Infolge der unterschiedlichen Blutflussgeschwindigkeiten sind die Thromboserate in Aortenposition am niedrigsten, in Trikuspidalposition am höchsten. Unter den mechanischen Prothesen scheinen die Zweiflügelklappen das niedrigste Risiko zu bergen. Dementsprechend gilt, dass bei Zweiflügelklappen in Aortenposition eine Antikoagulation mit einem INR zwischen 2 und 3 ausreicht, bei zusätzlichen thrombembolischen Risikofaktoren sollte der INR zwischen 2,5 und 3,5 liegen. Bei den übrigen Klappen in Aortenposition und bei allen Klappen in Mitralposition ist ein INR zwischen 2,5 und 3,5 notwendig.

Bei Patienten mit Risikofaktoren, wozu Vorhofflimmern, vorangegangene Thromboembolien, linksventrikuläre Dysfunktion und Neigung zur Hyperkoagulabilität gezählt werden, wird zusätzlich zur Antikoagulation mit Cumarinen die Gabe von 75–100 mg ASS empfohlen.

Bei Patienten, die unter Antikoagulation ein nachgewiesenes thrombembolisches Ereignis erleiden, wird eine Ausweitung der Antikoagulation empfohlen, nämlich eine Anhebung des INR-Werts von 2–3 auf 2,5–3,5 bzw. von 2,5–2,5 auf 4,5. Wenn bis dato kein ASS eingenommen wurde, sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit 75–100 mg eingeleitet werden. Bei Vorbehandlung mit ASS kann die tägliche Dosis auf 325 mg gesteigert werden.

Zur besseren Übersicht sind die Empfehlungen in **Tab. 19.3** noch einmal zusammengefasst.

Tab. 19.3. Empfehlungen der American Heart Association (2006) zur Antikoagulation bei Patienten mit Klappenprothesen

Wirkstoff	Indikation	Antikoagulation
Cumarin	Erste 3 Monate nach Klappenersatz	Cumarin, INR 2,5–3,5
	Ab 3 Monate nach Klappenersatz	
	Mechanische Klappenprothesen	
	Aortenklappenersatz ohne Risikofaktoren ^a	
	Zweiflügelprothesen oder Medtronic-Hall-Klappe	Cumarin, INR 2–3
	Andere Klappen oder Starr-Edwards-Klappe	Cumarin, INR 2,5–3,5
	Aortenklappenersatz mit Risikofaktoren ^a	Cumarin, INR 2,5–3,5
	Mitralklappenersatz	Cumarin, INR 2,5–3,5
	<i>Biologische Klappenprothesen</i>	
	Aortenklappenersatz ohne Risikofaktoren ^a	Keine Antikoagulation empfohlen
	Aortenklappenersatz mit Risikofaktoren ^a	Keine Antikoagulation empfohlen
	Mitralklappenersatz ohne Risikofaktoren ^a	Cumarin, INR 2–3
Mitralklappenersatz mit Risikofaktoren ^a	Cumarin, INR 2,5–3,5	
ASS	Mechanische Klappenprothesen	ASS, 75–100 mg/Tag
	Biologische Klappenprothesen mit Risikofaktoren	ASS, 75–100 mg/Tag
	Hochrisikopatienten mit Kontraindikationen für ASS	INR 3,5–4,5

ASS Acetylsalicylsäure, INR International Normalized Ratio.

^a Risikofaktoren: Vorhofflimmern, reduzierte linksventrikuläre Funktion, stattgehabte Embolie, vermehrte Gerinnungsneigung.

19.10.4 Komplikationen

Klappenthrombose

Eine Verstopfung der Klappenprothese kann durch einen Thrombus, eine Bindegewebswucherung oder eine Kombination von beidem verursacht sein. Die Ursache ist häufig schwer zu unterscheiden. Eine TEE ist meist indiziert. Wenn eine Bindegewebswucherung die Klappenprothese verstopft, ist eine Fibrinolyse ineffektiv, und ein Klappenersatz ist erforderlich. Eine Fibrinolysetherapie für einen Thrombus auf einer linkskardialen Klappe ist meist mit einem hohen Thromboembolierisiko verbunden (zerebrale Embolien in 12–15% der Fälle) und häufig ineffektiv. Die Fibrinolysetherapie bleibt daher Patienten mit einem hohen Reoperationsrisiko oder Kontraindikationen für eine Operation vorbehalten. Das Risiko einer Fibrinolysetherapie steigt dabei mit der Thrombusgröße. Eine Grenze, bis zu der eine sichere Fibrinolyse durchgeführt werden kann, ist nicht bekannt. Es gilt jedoch, dass mit einer Zunahme der Thrombusgröße um 1 cm² das Thromboembolierisiko um das 2,5-Fache zunimmt. Nach erfolgreicher Thrombolysen sollte eine systemische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt werden, bis nach Aufsättigung mit Cumarinen der INR-Wert bei 3,0–4,0 bei Klappen in Aortenposition und bei 3,5–4,5 bei Klappen in Mitralposition liegt.

Degeneration

Bioprothesen sind weniger thrombogen als mechanische Prothesen. Alle verfügbaren Bioprothesen unterliegen jedoch einer relativ raschen Degeneration durch Kalzifizierung; dadurch werden die Segel spröde und unbeweglich. Folgen sind progrediente Stenose und Insuffizienz der Klappe, die sich durch zusätzliche Ein- und Abrisse von Segelteilen plötzlich verschlimmern können. Diese Vorgänge begünstigen ebenfalls die Ansiedlung von Keimen auf den Klappen. Das Ausmaß der Degeneration korreliert mit der Implantationsdauer und ist ausgeprägter in Mitralposition und bei jungen Patienten. Nach 5 Jahren ist bei etwa 10%, nach 10 Jahren bei 20–30% und nach 15 Jahren bei über 60% der Patienten eine Reoperation erforderlich. Die Reoperation hat eine erhöhte Mortalität, v. a. bei notfallmäßiger Durchführung.

Endokarditis

Herzklappenprothesen sind besonders anfällig für infektiöse Endokarditiden. Das Spektrum der Erreger hat sich dabei in den letzten Jahrzehnten zugunsten von Staphylokokken verschoben. Die Häufigkeit zeigt einen frühen postoperativen Gipfel und dann eine konstante Rate später Infektionen. Das kumulative Risiko beträgt etwa 1–3% im ersten postoperativen Jahr, und 3–6% nach 5 Jahren. Bei mechanischen Prothesen spielen sich die Entzündungsvorgänge v. a. im Bereich des Nahttrings ab, während bei Bioprothesen auch die Klappensegel befallen sein können. Abszessbildungen sind häufig, Komplikations- und Mortalitätsraten hoch, und die Infektion ist konservativ nur schwer beherrschbar; sehr häufig ist ein erneuter Klappenersatz notwendig. Patienten mit Herzklappenprothesen gelten auch nach den neueren Leitlinien als Hochrisikopatienten. Für diese Patienten gilt unverändert die Empfehlung, dass eine Antibiotikaprophylaxe bei zahnmedizinischen Eingriffen mit Zahnfleisch- oder Mundschleimhautverletzung oder Eingriffen in den Atemwegen durchgeführt werden sollte. Für Patienten mit Eingriffen im Gastrointestinaltrakt oder Urogenitalbereich wird eine Antibiotikaprophylaxe nur bei vorbestehendem nachgewiesenem bakteriellen Infekt empfohlen (Therapie

► Kap. 15).

Schwangerschaft

Bei Frauen mit Kinderwunsch im schwangerschaftsfähigen Alter ist das Risiko einer frühzeitigen Klappendegeneration mit den daraus folgenden Konsequenzen bei Verwendung einer Bioprothese gegen das Risiko einer Embryopathie unter Marcumar nach Implantation abzuwägen. Wegen ihrer Teratogenität, Spontanaborten und fetaler Blutungen, insbesondere zerebraler Blutungen während des Geburtsvorgangs, sind Cumarine während einer Schwangerschaft streng kontraindiziert. Dabei ist die Einnahme von Cumarinen in den ersten 6 Schwangerschaftswochen wahrscheinlich noch unproblematisch und das Risiko einer Embryopathie zwischen der sechsten und zwölften Schwangerschaftswoche am höchsten. Frauen, die aufgrund eines Klappenersatzes Cumarine einnehmen und eine Schwangerschaft aktiv anstreben, sollten daher häufige Schwangerschaftstests durchführen oder während dieser Phase auf niedermolekulares oder nichtfraktioniertes Heparin umgestellt werden. Unfraktioniertes Heparin und niedermolekulares Heparin sind während einer Schwangerschaft für den Fetus unproblematisch, aber es kann auch unter dieser Antikoagulation zu einer retroplazentaren Blutung kommen. Auch sind das mütterliche Thromboembolierisiko und das mütterliche Sterblichkeitsrisiko erhöht. Für die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin gilt, dass es keine Daten bezüglich des Einsatzes beim Herzklappenpatienten und insbesondere nicht für schwangere Patientinnen gibt. In den US-amerikanischen Leitlinien wird eine 2-mal tägliche Gabe von niedermolekularem Heparin empfohlen. Als obligater Steuerungsparameter hierbei gilt der Faktor-10a-Level, der 4 h nach Applikation zwischen 0,7 und 1,2 U/ml liegen sollte.

Literatur

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al. (2006) ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 114: 84–231. <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/valvular/index.pdf>
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al.; Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 230–268. http://www.escardio.org/NR/rdonlyres/FB-3DB7A7-8665-4143-AAEB-C575EA8CA722/0/guidelines_VHD_FT_2007.pdf
- 2006 Writing Committee Members; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force
- 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118: 523–661. <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/118/15/e523>

Erkrankungen der thorakalen Aorta

C.A. Schneider, D. Beuckelmann

20.1 Akutes dissezierendes Aortenaneurysma – 453

- 20.1.1 Klassifikation – 453
- 20.1.2 Ätiologie und Pathogenese – 453
- 20.1.3 Klinische Symptome – 454
- 20.1.4 Diagnostik – 454
- 20.1.5 Therapie – 456
- 20.1.6 Prognose – 457

20.2 Chronisches thorakales Aortenaneurysma – 457

- 20.2.1 Ätiologie und Pathogenese – 457
- 20.2.2 Klinische Symptome – 457

20.2.3 Diagnostik – 457

20.2.4 Therapie – 457

20.2.5 Prognose – 458

20.3 Entzündliche Erkrankungen der Aorta – 458

20.3.1 Takayasu-Syndrom – 458

20.3.2 Aortale Plaques – 459

Literatur – 459



Neben den akuten Koronarsyndromen und der Lungenembolie ist das akut dissezierende Aortenaneurysma die dritte wichtige Differenzialdiagnose des akuten Thoraxschmerzes. Rasche Diagnose und Therapie können die ernste Prognose des akut dissezierenden Aortenaneurysmas deutlich verbessern. Auch das chronische thorakale Aortenaneurysma ist durch seine Rupturgefahr eine ernste Erkrankung, die überwiegend ältere Patienten mit einer generalisierten Atherosklerose betrifft. Moderne Therapiestrategien umfassen für beide Erkrankungen nicht nur medikamentöse, sondern operative und interventionelle Therapieoptionen. Aortenplaques stellen eine weitere Erkrankung der Aorta dar, die einen Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall bedeutet. Eine Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren reduziert das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten. Eine seltenere und deswegen häufig spät diagnostizierte Erkrankung ist das Takayasu-Syndrom, eine entzündliche Erkrankung der Arterien, die durch eine kombinierte immunsupprimierende Therapie günstig beeinflusst werden kann.

20.1 Akutes dissezierendes Aortenaneurysma

Definition

Das akute dissezierende Aortenaneurysma, Synonym: akute Aortendissektion, ist ein plötzliches Ereignis, bei dem das Blut, meist durch einen Einriss der Intima, das normale Lumen der Aorta verlässt und sich zwischen der inneren und der äußeren Schicht der Lamina media der Aortenwand unter Dissektion dieser Schichten einen Weg nach distal bahnt.

Das Primäreignis ist häufig eine Ruptur der Intima mit sekundärer Dissektion in die Media. Gelegentlich liegt die Ursache jedoch in einer Hämorrhagie innerhalb der Media mit nachfolgender Ruptur dieses intraaortalen Hämatoms in das Lumen (Erbel et al. 2001).

20.1.1 Klassifikation

De-Bakey-Klassifikation

Die De-Bakey-Klassifikation teilt die dissezierenden Aortenaneurysmen in 3 Lokalisationen ein. Bei den Typen I und II ist der primäre Einriss meist im anterioren Wandanteil der ascendierenden Aorta lokalisiert:

Typ I: Die Dissektionen umfassen die Aorta ascendens und den Aortenbogen sowie in unterschiedlichem Ausmaß die descendierende Aorta.

Typ II: Die Dissektionen umfassen lediglich die Aorta ascendens und enden vor dem Abgang des Truncus brachiocephalicus.

Typ III: Der Ausgangspunkt der Dissektion liegt in der descendierenden Aorta, entweder nur in ihrem thorakalen Anteil (Typ IIIA) oder bis in den abdominalen Teil des Gefäßes reichend (Typ IIIB).

Stanford-Klassifikation

Die ebenfalls gebräuchliche Stanford-Klassifikation, die sich am Therapieansatz orientiert, unterscheidet lediglich 2 Typen:

Typ A: Die Aorta ascendens und fakultativ die Aorta descendens sind betroffen.

Typ B: Nur die Aorta descendens ist betroffen.

Intramurale Hämatome der thorakalen Aorta

Intramurale Hämatome der thorakalen Aorta sind dadurch charakterisiert, dass ein in der Media lokalisiertes Hämatom in der Regel lokal begrenzt bleibt und definitionsgemäß ein intimaler Einriss fehlt. Die klinische Symptomatik entspricht der einer akuten Aortendissektion; Prognose und Therapie ähneln denjenigen des akuten dissezierenden Aortenaneurysmas.

20.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Prädilektionsstellen

Die Prädilektionsstellen für den initialen Einriss der Intima befinden sich an 2 Lokalisationen: einerseits ca. 2–3 cm distal der Aortenklappe im Bereich der Aorta ascendens (große Flexionskräfte während der Systole), andererseits am Übergang des frei

beweglichen Aortenbogens in die fixierte Aorta descendens. Es wird postuliert, dass die hohe Inzidenz des Typs A möglicherweise auf den rascheren degenerativen Alterungsprozess der ascendierenden Aorta zurückzuführen ist.

Allgemeine Risikofaktoren

Das dissezierende Aortenaneurysma ist grundsätzlich eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Etwa 80% aller Patienten leiden an einer arteriellen Hypertonie. Patienten mit Typ-A-Dissektionen sind jedoch durchschnittlich 10 Jahre jünger als solche mit alleinigem Befall der Aorta descendens. Die Altersverteilung bei Männern und Frauen ist ungefähr vergleichbar; das Geschlechterverhältnis beträgt etwa 2:1. Nikotinkonsum oder Diabetes mellitus sind ebenfalls überdurchschnittlich häufig nachweisbar. Ein bereits bestehendes Aortenaneurysma findet sich als Risikofaktor in ca. 13% der Patienten mit einer akuten Dissektion. Familiäre Disposition, Gewichtheben und Drogenkonsum sind weitere seltene Risikofaktoren.

Spezifische Risikofaktoren, Marfan-Syndrom und Ehlers-Danlos-Syndrom

Ein spezifischer Risikofaktor für die akute Aortendissektion ist die zystische Medianekrose. Hierbei handelt es sich um eine fokale Degeneration glatter Muskelzellen und um eine degenerative Desintegration der elastischen Fasern mit daraus resultierender Unterbrechung der glatten Muskelzellschichten. Die entstehenden Hohlräume werden mit Mukopolysacchariden aufgefüllt und führen zum Nachgeben der Gefäßwand gegenüber dem intraluminalen Druck.

Obwohl die Mediadegeneration Teil des natürlichen Alterungsprozesses der Aorta ist, findet sie sich quantitativ wesentlich ausgeprägter bei Patienten mit Aortendissektionen. Die zystische Medianekrose (Erdheim-Gsell-Krankheit) ist typisch für angeborene Bindegewebserkrankungen, insbesondere das Marfan-Syndrom. Die akute Aortendissektion stellt eine typische Komplikation des Marfan-Syndroms dar. Bis zu 5% aller Patienten mit Aortendissektion haben diese angeborene Bindegewebserkrankung. Weitere seltene Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines akuten dissezierenden Aortenaneurysmas assoziiert. Hierzu gehören die Aortenisthmusstenose und die bikuspidale Aortenklappe. Auch eine Schwangerschaft zählt zu den Risikofaktoren: Etwa die Hälfte aller Aortendissektionen bei Frauen unter 40 Jahren ohne Marfan-Syndrom ereignet sich während der Schwangerschaft.

20.1.3 Klinische Symptome

Das typische Symptom ist der reißende Thoraxschmerz entweder in der Brust (Aorta ascendens) oder zwischen den Schulterblättern (Aorta descendens; Suzuki et al. 2003). Differenzialdiagnostisch muss daher in erster Linie an einen schweren Angina-pectoris-Anfall, an einen akuten Myokardinfarkt oder an eine akute Lungenembolie gedacht werden.

- Eine typisch anamnestische Angabe ist der wandernde Schmerz als Ausdruck der fortschreitenden Dissektion entlang des Verlaufs der Aorta.

Häufig geraten derartige Patienten rasch in einen Schockzustand. Ursächlich hierfür kommen infrage:

- Blutverlust aus dem falschen Lumen in das paraaortale Gewebe bzw. freie Ruptur in die Pleurahöhle,
- akute Aorteninsuffizienz mit Überlastung des linken Ventrikels und
- akute Perikardtamponade.

Die Ruptur in den Perikardbeutel manifestiert sich in den Symptomen der akuten Perikardtamponade. Das typische Bild wird hierbei jedoch häufig durch eine begleitende Aorteninsuffizienz oder Hypovolämie maskiert.

Ein kleinerer Anteil der Patienten kommt primär unter dem Bild eines Gefäßverschlusses zur stationären Aufnahme (Pulslosigkeit einer Extremität, Paraplegie durch Verschluss von Interkostalarterien, Schlaganfall).

20.1.4 Diagnostik

Beim Verdacht auf ein dissezierendes thorakales Aortenaneurysma stehen verschiedene diagnostische Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die jeweils einen unterschiedlichen Stellenwert im diagnostischen Ablauf haben (► Übersicht 20.1).

Übersicht 20.1. Diagnostik bei thorakalem Aortenaneurysma

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax
- Echokardiographie (transthorakal und transösophageal)
- Spiral-CT mit Kontrastmittel
- Magnetresonanztomographie
- Aortographie, Cineangiographie

Anamnese und körperliche Untersuchung

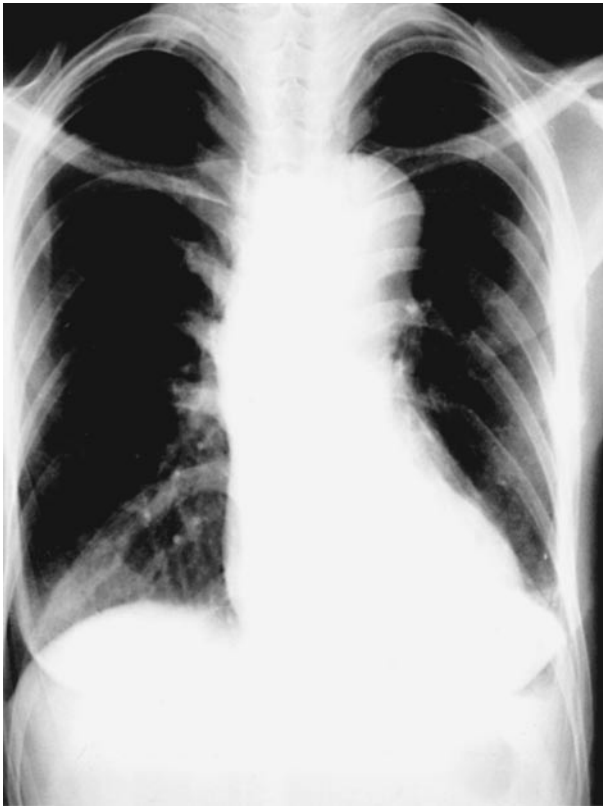
Anamnese und körperliche Untersuchung mit typischer Schmerzsymptomatik und assoziierten klinischen Untersuchungsbefunden, wie Aorteninsuffizienz, peripherem Gefäßverschluss und Ähnlichem erlauben eine korrekte Verdachtsdiagnose nur in etwa 40–50% der Fälle. Findet sich eine Kombination aus Schmerz, mediastinaler Verbreiterung und Unterschiede in Fußpuls oder Blutdruck, so ist eine Dissektion mit ganz überwiegender (> 83%) Wahrscheinlichkeit die Ursache der Beschwerden (von Kodolitsch et al. 2000).

Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax

Sie ist einfach sowie schnell angefertigt und wegen ihrer hohen Sensitivität bei jedoch schlechter Spezifität als diagnostisches Screeningverfahren geeignet (► Abb. 20.1). Zirka 60% der Patienten mit Typ-A-Dissektion haben ein verbreitertes Mediastinum. Wesentlicher Sinn einer Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax ist eine Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen, die eine ähnliche Symptomatik verursachen können, z. B. Pneumothorax oder ausgedehnte Lungenembolie.

Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

Die Aorta ascendens ist vom parasternalen Zugang aus im Längs- und Querschnitt bis ca. 1 cm oberhalb des Sinus valsalvae nachweisbar. Die mittleren und die distalen Aorta-ascendens-Ab-



■ **Abb. 20.1.** Röntgenthoraxübersichtsbild bei Aortendissektion Stanford-Typ A mit deutlicher Dilatation der Aorta ascendens und Verbreiterung des Mediastinums zu beiden Seiten

schnitte sind sowohl vom transthorakalen Zugang her als auch durch transösophageale Registrierung wegen der Interposition der Trachea zwischen Ösophagus und Aortenrohr in diesem Bereich nicht darzustellen. Der Aortenbogen und insbesondere die Aorta descendens sind vom transösophagealen Zugang her gut einsehbar. Wesentliches diagnostisches Kriterium ist eine bewegte Dissektionsmembran im Lumen der Aorta. Mithilfe der farb-kodierten Dopplerechokardiographie ist es möglich, den Fluss im »falschen« und im »wahren« Lumen darzustellen, die

Einrisstelle der Intima zu lokalisieren sowie eine begleitende Aorteninsuffizienz oder einen Perikarderguss nachzuweisen. Diese beiden Komplikationen eines dissezierenden Aortenaneurysmas stellen wichtige Befunde zur Indikationsstellung der operativen Therapie dar.

In der Literatur wird eine Sensitivität für die Diagnostik der akuten Aortendissektion von 97–100% angegeben (Nienaber et al. 1993). Moderne multiplane Verfahren ermöglichen die korrekte Diagnose auch bei gewundenem Verlauf der Aorta. Darüber hinaus ist diese Untersuchung in der Regel bereits in der Notaufnahme durchführbar und gilt daher als diagnostische Methode der Wahl.

🔍 Die TEE wird heute als bestes primäres Screeningverfahren für eine sichere und rasche Diagnostik eingesetzt.

Eine Dissektion im Bereich des Aortenbogens und eine Dissektion der Aorta ascendens mit Nachweis zweier Lumina sowie die Einrisstelle mit Flussnachweis im Rupturbereich sind in

■ **Abb. 20.2a,b** gezeigt.

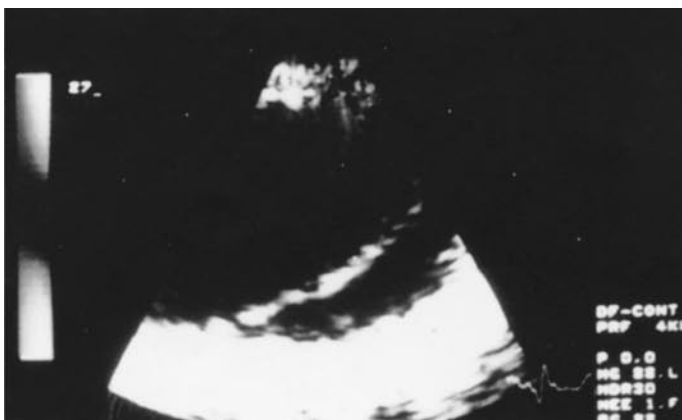
Computertomographie, Spiral-CT und Mehrzeilen-CT

Die Diagnose der akuten Aortendissektion mithilfe des CT erfordert den Nachweis zweier Lumina und einer Dissektionsmembran. Im Gegensatz zur Thoraxröntgenaufnahme erlaubt die CT eine sichere Abgrenzung und die Zuordnung aller mediastinalen und thorakalen anatomischen Strukturen. Die Differenzierung zwischen wahren und falschem Lumen erfordert die Gabe von Kontrastmitteln. In den vergangenen Jahren wurde in mehreren großen Studien nachgewiesen, dass die CT für die Diagnostik einer Aortendissektion eine Sensitivität von 83–100% und eine Spezifität von 87–100% aufweist.

Eine Dissektion der Aorta ascendens bei deutlicher Dilatation dieser Gefäßabschnitte ist in ■ **Abb. 20.3a** gezeigt. Die Aorta descendens weist lediglich einen schmalen thrombotischen Randsaum auf. In ■ **Abb. 20.3b** zeigt die CT eine Typ-A-Dissektion mit je 2 Lumina im Bereich der Aorta ascendens und der Aorta descendens; der Verlauf der Dissektionsmembran im unteren Bogenbereich ist deutlich sichtbar.

Magnetresonanztomographie

Kriterien zur Diagnose einer Aortendissektion sind, ebenso wie bei der CT, der Nachweis eines doppelten Lumens sowie einer Dissektionsmembran.



■ **Abb. 20.2a,b.** **a** Transösophageale Echokardiographie. Nachweis eines Dissektionsbeginns im distalen Aortenbogen. **b** Farbdopplerechokardiographische Darstellung der Flussverhältnisse in wahren und fal-

schem Lumen bei Dissektion der Aorta ascendens. Beide Lumina sind durchströmt. Die Einrisstelle mit Flussnachweis im Rupturbereich liegt ca. 3 cm distal der Aortenklappe



■ **Abb. 20.3a,b.** Intraoperativer Situs bei großem Aneurysma der Aorta ascendens ohne Dissektion, Patient mit Marfan-Syndrom. **a** Demonstriert den Zustand vor, **b** nach Eröffnung des Aneurysmasacks mit Blick auf die Aortenklappe

Ein deutlicher Vorteil der MRT besteht in der Möglichkeit, hochauflösende Bilder in jeder gewünschten Ebene darzustellen, in dem eine Bildrekonstruktion entsprechend dem Gefäßverlauf durchgeführt wird. Hierdurch kann die Aorta einschließlich des Aortenbogens und der abgehenden Halsgefäße in einem Bild dargestellt werden. Moderne Rekonstruktionsverfahren erlauben dies heutzutage jedoch auch mit den neueren CT-Geräten. Darüber hinaus erfordert die MRT keine Kontrastmittelgabe.

Die MRT erlaubt den Nachweis einer begleitenden Aortenklappeninsuffizienz und die Lokalisation eines Intimaeinrisses. Angaben über die Sensitivität der Methode schwanken zwischen 83 und 100%.

Aortographie

Eine Aortographie erbringt bei 87% aller Patienten den Nachweis des falschen Lumens, bei 70% den Nachweis der Dissektionsmembran, jedoch lediglich bei 56% die Lokalisation des Einrisses.

Die genannten Zahlen zeigen, dass die diagnostische Aussagefähigkeit der Angiographie für eine suffiziente Beurteilung und Beantwortung der eingangs aufgeführten Fragestellungen häufig nicht ausreichend ist. Probleme falsch-negativer Angiogramme ergeben sich aus thrombosierten »falschen« Lumina sowie gleicher Kontrastmittelanflutung im »wahren« und im »falschen« Lumen. Darüber hinaus kann eine Dissektion dann übersehen werden, wenn die Angiographie lediglich in der Ebene durchgeführt wird, in der die Dissektionsmembran nicht orthogonal getroffen wird.

Die Aortographie wird dann vorgenommen, wenn eine Herzkatheteruntersuchung zum Nachweis bzw. zum Ausschluss von Koronarstenosen präoperativ notwendig erscheint. Dies ist jedoch nur in Ausnahmefällen nötig. Eine Verbesserung der postoperativen Prognose ist nicht gesichert.

20.1.5 Therapie

Jeder Patient mit akuter Aortendissektion bedarf der Überwachung auf einer Intensivstation. Grundsätzlich kommen für die Therapie medikamentöse und chirurgische Maßnahmen infrage.

Medikamentöse Therapie (Evidenzgrad B)

Schmerztherapie mit Opioiden und Blutdruckkontrolle sind die initialen Therapieschritte. Die Blutdrucksenkung sollte primär mit β -Rezeptorenblockern (z. B. i.v.-Gabe von Esmolol oder Metoprolol) erfolgen, da diese die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit vermindern. Andere blutdrucksenkende Medikamente müssen häufig zusätzlich gegeben werden. Der systolische Blutdruck sollte 120 mmHg nicht überschreiten. Eine intensive Schmerztherapie ist ebenfalls Teil der initialen medikamentösen Therapie.

Chirurgische Therapie (Evidenzgrad B)

➤ Nach Blutdruckstabilisierung stellt die chirurgische Behandlung die Therapie der Wahl bei allen Patienten mit Typ-A-Dissektion dar und ist als chirurgischer Notfall zu betrachten.

Darüber hinaus ist eine primäre Operationsindikation bei Typ-B-Aneurysmen dann gegeben, wenn Komplikationen auftreten. Hierzu gehören die Progression der Dissektion trotz adäquater medikamentöser Blutdrucksenkung, Ruptur oder drohende Ruptur, Auftreten eines Hämatothorax, progrediente retrograde Extension in die ascendierende Aorta, Marfan Syndrom, Organkomplikationen (Nieren, Darm etc.), Beeinträchtigung vitaler Organfunktionen sowie nichtbeherrschbare Schmerzen.

Ziel der chirurgischen Therapie ist es, den Tod des Patienten durch Verbluten und andere Komplikationen (Aorteninsuffizienz und Perikardtamponade) zu verhindern und die Perfusion lebenswichtiger Gefäße (Koronararterien, A. carotis) zu erhalten. Die Resektion einer Manschette der Aorta ascendens mit oder ohne Ersatz der Aortenklappe entweder getrennt oder heute bevorzugt durch eine Kombinationsprothese aus Aortenklappe und Aorta ascendens mit Neuimplantation der Koronararterien stellt zurzeit die Therapie der Wahl bei Typ-A-Dissektionen dar.

Die Implantation einer Kombinationsprothese sollte bei Patienten mit Marfan-Syndrom unbedingt angestrebt werden, da es durch die angeborene Bindegewebserkrankung sonst zumeist zum Rezidiv im Bereich des verbliebenen Originalgewebes im Sinus valsalvae kommt.

Die Bedeutung einer endovaskulären Stent-Therapie in der Behandlung von dissezierenden Aneurysmen ist Gegenstand intensiver Forschung. Daten zur Behandlung der Typ-B-Dissektion der thorakalen Aorta (INSTEAD-Studie) zeigen keinen prognostischen Vorteil im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie (Nienaber et al. 2009). Die ADSORB-Studie untersucht diese Fragestellung aktuell weiter für Patienten mit einem kürzeren Krankheitsverlauf (< 14 Tage).

20.1.6 Prognose

Die Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit einer Stanford-B-Dissektion und medikamentöser Behandlung beträgt ca. 10%, mit operativer Behandlung ca. 28%. Die Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit einer Stanford-A-Dissektion und medikamentöser Behandlung beträgt 55%, mit operativer Behandlung ca. 20% (Hagan et al. 2000). Die Fünfjahresüberlebensrate von Patienten mit medikamentöser Behandlung und Stanford-B-Dissektion beträgt ca. 70%. Die Fünfjahresüberlebensrate von Patienten mit operativer Behandlung und Stanford-A-Dissektion beträgt ca. 60%.

20.2 Chronisches thorakales Aortenaneurysma

20.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Wahre spindel- bzw. sackförmige Aortenaneurysmen sind umschriebene Erweiterungen der Hauptschlagader. Sie umfassen alle Schichten der Aortenwand und grenzen sich hierdurch vom Aneurysma spurium und Aneurysma dissecans ab. Sie umfassen entweder die gesamte Zirkumferenz des Gefäßes (spindelförmig) oder betreffen nur einen Teil des Aortenquerschnitts (sackförmig) und sind auf jeden Fall durch die umschriebene Lokalisation von der reinen Aortenektasie und -dilatation abgrenzbar (Isselbacher 2005). Ursächlich ist eine zystische Mediadegeneration mit Degeneration der elastischen Fasern. Diese führt zum Verlust der elastischen Rückstelleigenschaften der Aortenwand und letztlich zu einer kontinuierlichen Erweiterung der Aorta. Eine Reihe von Erkrankungen kann mit einem thorakalen Aortenaneurysma einhergehen (► Übersicht 20.2).

Übersicht 20.2. Erkrankungen, die mit einem thorakalen Aortenaneurysma einhergehen können

- Bikuspidale Aortenklappe
- Marfan-Syndrom
- Familiäres Aortenaneurysmasyndrom (bis zu 20% der Fälle)
- Ehlers-Danlos-Syndrom
- Syphilis
- Turner-Syndrom
- Atherosklerose
- Arteritis der Aorta
- Trauma
- Chronische Aortendissektion

20.2.2 Klinische Symptome

Die meisten Patienten mit chronischen thorakalen Aneurysmen sind beschwerdefrei. Symptome werden häufig durch Kompression benachbarter Organe oder Strukturen verursacht. So können die Zeichen einer oberen Einflusstauung durch Hohlvenenkompression verursacht werden. Heiserkeit wird durch eine druckbedingte Läsion des N. laryngeus recurrens verursacht, Schluckstörungen durch eine Kompression des Ösophagus. Eine plötzliche Vergrößerung des Aneurysmas kann zu dumpfen Schmerzen führen, die oft in Rücken oder Hals ausstrahlen und teilweise über Monate bestehen.

20.2.3 Diagnostik

Wegen der häufig fehlenden klinischen Symptomatik ergeben sich Hinweise auf die Existenz eines Aortenaneurysmas oft erst als Zufallsbefund einer aus anderen Gründen angefertigten Thoraxröntgenübersichtsaufnahme.

Computertomographie

Die Computertomographie mit Kontrastmittel hat wegen ihrer geringen Invasivität einen hohen Stellenwert in der Primärdiagnostik. Sie erreicht ihre größte Aussagefähigkeit im Bereich der deszendierenden und der ascendierenden Aorta; methodenbedingt ist die Aussagefähigkeit im Bereich des Aortenbogens geringer.

Echokardiographie

Die TEE stellt, ebenso wie bei der Aortendissektion, eine ausgezeichnete Methode zur Darstellung insbesondere der proximalen ascendierenden Aorta, des Aortenbogens und der deszendierenden Aorta dar. Methodenbedingt sind die kranialen Anteile des Aortenbogens mit seinen abgehenden Halsgefäßen sowie die distale Aorta ascendens schlecht oder nicht darstellbar.

Magnetresonanztomographie

Auch die MRT ist ein ausgezeichnetes nichtinvasives Verfahren zur Diagnostik der chronischen Aortendissektion oder des chronischen Aortenaneurysmas. Vorteilhaft hier ist insbesondere die Möglichkeit, die gesamte thorakale Aorta in einem Bild durch die frei wählbare Schichtführung darzustellen.

Angiographie

Wie beim akuten dissezierenden Aortenaneurysma sollte eine Angiographie nur dann durchgeführt werden, wenn eine chirurgische Intervention erwogen wird und operative Eingriffe an den in der Regel alten und multimorbiden Patienten die vorherige Durchführung einer Koronarangiographie erfordern.

Die Angiographie vermag jedoch häufig nicht den tatsächlichen Durchmesser des Aneurysmas adäquat wiederzugeben, da der Querdurchmesser des Gefäßes durch parietale Schichtthromben meist unterschätzt wird.

20.2.4 Therapie

Die Operation ist die Therapie der Wahl für Patienten mit Aortenaneurysmen, die >55 mm (Aorta ascendens) oder >65 mm (thorakale Aorta descendens) im Durchmesser sind, die symptomatisch sind oder die eine rasche Progression (>10 mm/ Jahr) zeigen. Für Hochrisikopatienten (Marfan-Syndrom, Familienanamnese, bikuspidale Aortenklappe) können niedrigere Schwellenwerte der Dilatation der Aorta sinnvoll sein.

Patienten ohne diese Operationsindikation werden medikamentös, d. h. in der Regel blutdrucksenkend (β -Rezeptorenblocker) unter Kontrolle des Aortendiameters behandelt. Dies führt insbesondere bei Patienten mit Marfan-Syndrom zu einer Abnahme der Dilatationsgeschwindigkeit der Aorta. Randomisierte Daten für Nicht-Marfan-Patienten liegen nicht vor. Der systolische Blutdruck sollte niedrig normal eingestellt werden (systolischer RR-Wert <120 mmHg). Schwere körperliche Anstrengungen sollten vermieden werden (z. B. Heben schwerer Lasten); ein moderates Ausdauertraining ist möglich.

Die Krankenhausletalitätsrate bei operativem Eingriff beträgt ca. 5–10%; die Inzidenz einer Paraplegie bei Operation eines thorakalen Aneurysma der Aorta descendens beträgt ca. 5–6%. In Krankenhäusern mit häufigen Eingriffen an der Aorta ist die Prognose besser als in solchen, in denen der Eingriff seltener durchgeführt wird. Chirurgische Möglichkeiten umfassen die Bentall-Operation (mit Ersatz der Aortenklappe) oder einen klappensparenden Eingriff, in dem nur die Aorta ascendens ersetzt wird. Im Regelfall müssen die Koronararterien in die Prothese implantiert werden.

! Cave

Die Behandlung von Aneurysmata, die die Aorta ascendens und den Bogen einbeziehen, ist anspruchsvoll und setzt die Reimplantation der Halsgefäße in die Prothese voraus.

Die Langzeitprognose der Patienten bleibt jedoch auch nach erfolgreicher Operation ungünstig. Den überwiegenden Anteil an dieser Spätletalität tragen jedoch arteriosklerotische Komplikationen in anderen Gefäßprovinzen, insbesondere die KHK.

Ein alternatives Behandlungsverfahren besteht in der Implantation eines Stents in die Aorta. Der Einsatz von Endostents zur Behandlung von Aneurysmen der **thorakalen Aorta descendens** wird zurzeit intensiv untersucht. Erste Ergebnisse weisen auf eine der offenen operativen Revision vergleichbaren Morbidität und Mortalität hin (Makaroun et al. 2008). Problematisch ist, dass Langzeitergebnisse oder Ergebnisse großer prospektiver randomisierter Studien nicht vorliegen. In Ermangelung randomisierter Studien fasst eine Metaanalyse die vorhandenen retrospektiven Daten von 1109 Patienten zusammen (Walsh et al. 2008). Diese Analyse dokumentiert einen klaren Vorteil der interventionellen Therapie gegenüber der operativen Therapie des thorakalen Aortenaneurysmas.

Für die Behandlung des **abdominellen Aneurysmas** gibt es Daten aus randomisierten Studien. Die EVAR-Studie behandelte randomisierte Patienten mit abdominellen Aneurysmen mit und ohne Stent (Beobachtungsgruppe); sie konnte keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen erbringen (EVAR trial participants 2005). Auch der direkte randomisierte Vergleich zwischen Stent- und Standardoperationen konnte keinen Überlebensvorteil für das eine oder das andere Verfahren erbringen.

20.2.5 Prognose

Aortenaneurysmen nehmen ca. 1 mm/Jahr an Durchmesser zu; die Größenzunahme ist bei Patienten mit Marfan-Syndrom und im Bereich der Aorta descendens ausgeprägter. Da die Variabilität beträchtlich ist, lässt sich die wirkliche Größenzunahme nur schlecht vorhersagen. Patienten mit einer Erweiterung der Aorta ascendens >40 mm müssen daher regelmäßig auf Größenprogression untersucht werden.

➤ Das Risiko für Tod, Dissektion oder Ruptur von Aneurysmen mit einem Durchmesser <60 mm beträgt ca. 6%/Jahr, für Aneurysmen, die 60 mm im Durchmesser oder größer sind, beträgt diese Risiko ca. 15%/Jahr.

Einige Autoren empfehlen die Korrektur des Aortendurchmessers für die Körperoberfläche.

Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt für Patienten mit einem Aortenaneurysma mit einem Durchmesser von 50–59 mm ca. 85%, bei einem Durchmesser von ≥60 mm jedoch nur 60% (Svenson et al. 2008).

20.3 Entzündliche Erkrankungen der Aorta

Entzündungen der Aortenwand sind seltene Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Das Takayasu-Syndrom gehört zu den häufigsten dieser Erkrankungen.

20.3.1 Takayasu-Syndrom

Die Takayasu-Arteriitis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache, die v. a. bei jüngeren, asiatischen Frauen auftritt. Die Inzidenz in Europa beträgt ca. 3/1 Mio. Einwohner. Zeichen einer chronischen, entzündlichen Erkrankung werden bei fast allen Patienten gefunden (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Gelenkschmerzen und Müdigkeit). Darüber hinaus finden sich Stenosierungen abgehender Aortenäste unterschiedlicher Lokalisation, die zu peripheren Durchblutungsstörungen führen.

Die Einteilung erfolgt in 3 Typen:

- **Typ I:** Der Aortenbogen ist befallen.
- **Typ II:** Stenosierungen der abgehenden Gefäße der Aorta descendens treten auf.
- **Typ III:** Dies ist eine Kombination der Typen I und II.

Pathologisch-anatomisch findet sich bei derartigen Patienten eine massive Intimaverdickung mit fibröser Narbe und Degeneration der elastischen Fasern der Media in Verbindung mit Rundzellinfiltrationen unterschiedlicher Stärke. Die Infiltration der Media mit T-Lymphozyten und der Nachweis von Antiendothelantikörpern unterstützen eine Autoimmunogenese dieser Erkrankung. Die Fibrose steht jedoch ganz im Vordergrund. Hierdurch kommt es zum Verschluss der Vasa vasorum. Im Endstadium findet sich eine Obliteration des Aortenlumens und seiner abgehenden Gefäße.

Die A. pulmonalis kann, wenn auch seltener, ebenso wie die Aorta betroffen sein. Die am häufigsten betroffenen abgehenden Gefäße sind: A. subclavia (90%), A. carotis (45%), A. vertebralis (25%) und die Nierenarterien (20%).

Diagnostik

Die Diagnose orientiert sich an den Kriterien des American College of Rheumatology (Arend et al. 1990; ► Übersicht 20.3).

Übersicht 20.3. Diagnosekriterien für das Takayasu-Syndrom. (American College of Rheumatology)

- Alter <40 Jahre
- Claudikationsbeschwerden
- Pulslosigkeit/schwacher Puls von einer oder beiden Brachialarterien
- Blutdruckdifferenz zwischen den Armen von >10 mmHg
- Strömungsgeräusch über der A. subclavia oder der Bauch-aorta
- Angiographisch gesicherte arterielle Verschlüsse oder Stenosen

Sind 3 dieser Kriterien vorhanden, bestehen eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 98% für das Vorliegen einer Takayasu-Arteriitis.

Differenzialdiagnostisch kommen fibromuskuläre Dysplasie, Ergotamingebrauch, Ehlers-Danlos-Syndrom und Riesenzellarteriitis infrage.

Therapie

Die systemischen Symptome werden durch Gabe von Kortikosteroiden häufig sehr rasch gebessert.

- ➊ Die erhöhte BSG gilt für die Dosisanpassung als wichtigster Parameter der Krankheitsaktivität.

Allerdings reicht bei ca. 50% der Patienten eine alleinige Kortisontherapie nicht aus. Die zusätzliche Gabe von Azathioprin, Methotrexat oder Anti-TNF-Substanzen (z. B. Infliximab) wird bei diesen Patienten empfohlen.

Komplikationen erfordern darüber hinaus chirurgische Maßnahmen durch Endarteriektomie, Bypassoperationen und Exzisionen von verschlossen oder aneurysmatisch erweiterten Aortenabschnitten. Über die Langzeitprognose dilatierender Maßnahmen ist bisher wenig bekannt.

Prognose

Die Prognose der Patienten ist vom Fortschreiten oder von der Stabilität der Symptomatik abhängig. Die Zwanzigjahresüberlebensrate beträgt ca. 74%. Die kombinierte Therapie mit Kortikosteroiden, Zytostatika und chirurgischen Maßnahmen, falls notwendig, hat die Prognose in den letzten Jahren jedoch deutlich verbessert.

20.3.2 Aortale Plaques

Aortale Plaques sind eine Form der generalisierten Atherosklerose; sie sind mit den klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose assoziiert und finden sich besonders häufig bei Patienten mit KHK. Aortale Plaques sind eine wesentliche Quelle peripherer Embolien und können zu Schlaganfall, TIA oder peripheren Verschlüssen führen. Pathophysiologisch entscheidend für diese peripheren Embolien sind ulzerierte Plaques mit einer Dicke von >4 mm und thrombotischen, mobilen Auflagerungen. Diese »komplizierten Plaques« sind mit dem 5- bis 10-fach erhöhten Risiko einer peripheren Embolie verbunden (Zabalgaitia et al. 1998).

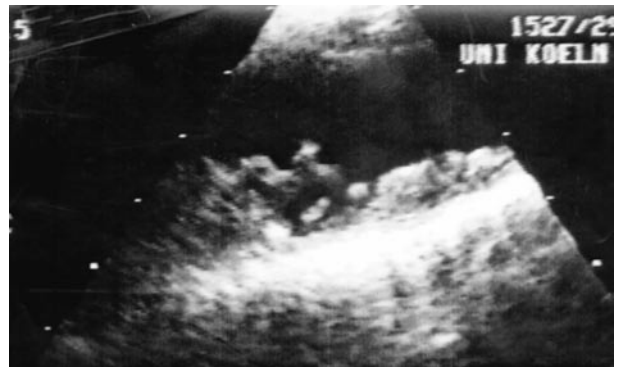
! Cave

Insbesondere komplizierte Plaques des Aortenbogens sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Schlaganfalls.

Der Nachweis von ausgedehnten aortalen Plaques ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert und kann bis zu 20% in 3 Jahren betragen.

Diagnostik

Die diagnostische Methode mit der höchsten Sensitivität zum Nachweis aortalen Plaques, insbesondere im Bereich des Aortenbogens, ist die TEE. Den Aortenbogen einer Patientin mit Zustand nach linkshirnigem ischämischen Insult und ausgedehnten atherosklerotischen Auflagerungen im Bereich des Aortenbo-



■ **Abb. 20.4.** Transösophageale Echokardiographie. Darstellung des Aortenbogens mit über 1 cm großen thrombotischen Auflagerungen unterschiedlicher Echogenität. Patient mit abgelaufenem linkshirnigen Apoplex

gens zeigt ■ **Abb. 20.4.** Sensitivität und Spezifität der TEE für den Nachweis aortalen Plaques betragen 91 resp. 90%.

Therapie

Im Vordergrund steht die individualisierte Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren. Retrospektive Daten legen die Vermutung nahe, dass insbesondere eine Statintherapie das Embolierisiko reduziert (Tunick et al. 2002).

Welche spezifische Therapie (Marcumar, Aspirin, Clopidogrel) bei Patienten mit komplizierten Plaques empfehlenswert ist, ist zurzeit unklar. In einer Substudie der SPAF-III-Studie wurde gezeigt, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern und komplizierten Plaques das Risiko peripherer Embolien unter einer INR gesteuerten Marcumartherapie niedriger war als unter Aspirin- und niedrig dosierter Marcumargabe. Eine aktuelle Studie therapiert diese Patienten randomisiert mit Aspirin und Clopidogrel oder Marcumar (ARCH-Studie). Die Ergebnisse stehen noch aus.

Operative Verfahren (Bogenersatz, Atherektomie) kommen nur ganz ausnahmsweise zum Einsatz.

Literatur

- Bloch DA, Michel BA, Hunder GG et al. (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum* 33: 1068–1073
- Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. (2001) Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 22: 1642–1681
- EVAR trial participants (2005) Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 365: 2179–2186
- Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM et al. (2000) The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 283: 897–903
- Isselbacher EM (2005) Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 111: 816–828
- Kodolitsch von Y, Schwartz AG, Nienaber CA et al. (2000) Clinical prediction of acute aortic dissection. *Arch Intern Med* 160: 2977
- Makaroun MS, Dillavou ED, Wheatley GH et al. (2008) Five-year results of endovascular treatment with the Gore TAG device compared with open repair of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* (in press)
- Nienaber CA, Kodolitsch Y von, Nicolas V et al. (1993) The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 328: 1–9

- Nienaber CA, Rousseau H, Eggebrecht H et al. (2009) Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection: the investigation of stent grafts in aortic dissection (INSTEAD trial). *Circulation* 120: 2519–2528
- Suzuki T, Mehta RH, Ince H et al. (2003) Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era: lessons from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 108 [Suppl 1]: II312–317
- Svensson LG, Kouchoukos NT, Miller DC et al. (2008) Expert consensus document on the treatment of descending thoracic aortic disease using endovascular stent-grafts. *Ann Thorac Surg* 85 [Suppl 1]: 1–41
- Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM et al. (2002) Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 90: 1320–1325
- Walsh S, Tang TY, Sadat U et al. (2008) Endovascular stenting vs. open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 47: 1094–1098
- Zabalgaitia M, Halperin JL, Pearce LA et al. (1998) Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in non-valvular atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. J Am Coll Cardiol* 31: 1622–1626

Kardiale und perikardiale Tumoren

U. C. Hoppe, E. Erdmann

21.1 Primäre benigne Tumoren – 461

21.1.1 Myxom – 461

21.1.2 Nichtmyxomatöse Tumoren – 462

21.2 Primäre maligne Tumoren – 462

21.3 Sekundäre maligne Tumoren – 463

21.3.1 Ätiologie – 463

21.3.2 Lokalisationen – 463

21.4 Klinische Symptome – 464

21.4.1 Extrakardiale Allgemeinsymptome – 464

21.4.2 Embolien – 464

21.4.3 Kardiale Symptome – 464

21.5 Diagnostik – 464

21.5.1 Kardiale Auskultation – 464

21.5.2 Laborbefunde – 465

21.5.3 Elektrokardiogramm – 465

21.5.4 Thoraxröntgenaufnahmen – 465

21.5.5 Echokardiographie – 465

21.5.6 Computer- und Magnetresonanztomographie – 465

21.5.7 Herzkatheteruntersuchung – 465

21.5.8 Histologische Tumorklassifikation – 465

21.6 Therapie und Prognose – 466

21.6.1 Benigne Herztumoren – 466

21.6.2 Maligne Herztumoren – 466

Literatur – 466



Die erste Beschreibung einer kardialen Neoplasie erfolgte durch Realdo Colombo und reicht in das Jahr 1559 zurück. Erfolgreiche chirurgische Tumorresektionen mit dem Ziel einer kurativen Therapie waren erst etwa 400 Jahre später möglich, zunächst ohne kardiopulmonalen Bypass und im Jahr 1954 durch Crafoord erstmals unter extrakorporaler Zirkulation.

Kardiale und perikardiale Tumoren werden pathologisch-anatomisch in primäre benigne, primäre maligne und sekundäre maligne Neoplasien eingeteilt (► Übersicht 21.1).

Übersicht 21.1. Pathologie kardialer und perikardialer Tumoren

1. Primär benigne Tumoren
 - Myxom
 - Lipom
 - Papilläres Fibroelastom
 - Rhabdomyom
 - Fibrom
 - Angiom
 - Mesotheliom des AV-Knotens
 - Andere
2. Primär maligne Tumoren
 - Angiosarkom
 - Rhabdomyosarkom
 - Malignes Mesotheliom
 - Fibrosarkom
 - Malignes Lymphom
 - Andere
3. Sekundär maligne Tumoren
 - Metastasen
 - Kardiale/perikardiale Per-continuitatem-Infiltration extrakardialer Tumoren

21.1 Primäre benigne Tumoren

Die Inzidenz primärer Herztumoren ist niedrig und wird in Obduktionsberichten mit 0,0017–0,28% angegeben. Der Anteil benigner Neoplasien liegt bei etwa 75%.

21.1.1 Myxom

► Mit 40% aller primären kardialen Tumoren und 50% der benignen Neoplasien stellt das Myxom den häufigsten Herztumor beim Erwachsenen dar.

Obwohl Myxome in jedem Lebensalter auftreten können, werden sie meistens zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr beobachtet. Frauen sind 1,7- bis 3-mal häufiger als Männer betroffen (Reynen 1995).

Myxome werden in 75% der Fälle im linken Vorhof gefunden und sitzen meist gestielt, selten breitbasig der Fossa ovalis auf.

! Cave

Bei einigen Patienten können Myxome der linken Vorhofhinterwand entspringen; dies sollte jedoch stets den Verdacht auf Malignität erwecken.

Mit einer Häufigkeit von 18–20% finden sich Myxome rechtsatrial; 5% verteilen sich auf die beiden Ventrikel. Selten werden Myxome auch auf den Herzklappen beobachtet. Von den Tumoren sind 90% solitär, in 10% der Fälle muss mit multiplen Manifestationen (besonders beim familiären Myxom) gerechnet werden.

Makroskopischer und histologischer Befund

Makroskopisch werden polyploid-zottenförmige und ovoid-rundliche Myxome unterschieden. Histologisch zeigt sich ein zellarmes myxoides Stroma mit Hämorrhagien, Nekrosen, Fibrosen, Kalzifikationen und Gefäßproliferationen. Es wird spekuliert, dass Myxome von subendokardialen primitiven Mesenchymzellen abstammen, der genaue zelluläre Ursprung ist aber noch nicht abschließend geklärt. Bei einigen sporadischen Myxo-

men konnten aktivierende Mutationen in dem *GNAS1*-Gen (GSP-Onkogen) detektiert werden (Willems et al. 2009).

Obwohl Myxome in der Regel benigne sind, wurden vereinzelt maligne Charakteristika mit lokaler Infiltration und invasivem Wachstum von Tumorembolien beschrieben. Inwieweit es sich hierbei um eine sekundäre maligne Entartung benigner Myxome oder um primäre Myxosarkome handelt, ist meistens schwierig zu differenzieren.

Familiäres Myxom

Etwa 93% aller Myxome treten sporadisch auf. In den übrigen Fällen zeigt sich eine autosomal-dominante, genetisch heterogene Vererbung mit gleichmäßiger Geschlechtsverteilung. Familiäre Herzmyxome sind oft als »Myxomsyndrom« oder »Carney-Syndrom« mit kutanen Myxomen, mukokutanen Pigmentationen, myxoiden Mammafibroadenomen, adrenalen, testikulären oder Epiphysentumoren assoziiert. Beim Carney-Syndrom konnten Mutationen im Gen der Proteinkinase-A-Regulatoruntereinheit-1- α (*PRKARIA*), einem Tumorsuppressorgen, nachgewiesen werden (Kirschner et al. 2000).

Im Vergleich zu sporadischen Myxomen rezidivieren familiäre Tumoren häufiger, treten oft multipel und nicht im linken Vorhof auf. Zudem sind die Patienten in der Regel jünger.

- Bei einem rechtsseitigen Myxom und/oder jungen Patienten wird wegen des Verdachts auf ein familiäres Myxom die echokardiographische Untersuchung der Verwandten ersten Grades empfohlen.

21.1.2 Nichtmyxomatöse Tumoren

Im Gegensatz zu Myxomen treten nichtmyxomatöse Tumoren häufiger ventrikulär, intramyokardial und multipel auf. Prinzipiell kann jedes mesenchymale Gewebe den Hauptanteil einer kardialen Neoplasie ausmachen.

Lipom

Lipome sind vorzugsweise subendo- bzw. subepikardial im Bereich des linken Ventrikels, des rechten Vorhofs oder des interatrialen Septums lokalisiert. Differenzialdiagnostisch muss eine lipomatöse Hypertrophie des atrialen Septums abgegrenzt werden, die nicht zu den Neoplasien gezählt wird. Bei intraperikardialer Lage können Lipome Perikardergüsse verursachen.

Papilläres Fibroelastom

Dieses findet sich meist an den Herzklappen, besonders der Aorten- und Mitralklappe. In etwa 15% treten papilläre Fibroelastome zudem im Bereich des linksventrikulären Endokards auf, vorzugsweise bei Patienten mit engem Ventrikelkavum oder mit HOCM. Die Semilunarklappen sind in der Regel von der ventrikulären, die AV-Klappen von der atrialen Seite am Klappenrand betroffen. Papilläre Fibroelastome scheinen durch den gegenseitigen Kontakt der Klappenränder oder ventrikulärer Endokardflächen zu entstehen.

Klinisch sind papilläre Fibroelastome meist asymptomatisch und stellen bei der Mehrzahl der Patienten einen echokardiographischen oder autoptischen Zufallsbefund dar. Bei einigen Patienten wurden jedoch auch zentrale Embolien oder Koronarostienobstruktionen mit konsekutiven neurologischen Defekten bzw. Myokardinfarkten und plötzlichen Todesfällen beschrieben.

Rhabdomyom

- Das Rhabdomyom ist der häufigste Herztumor im Kindesalter und zeigt eine enge Assoziation zur tuberösen Sklerose, die durch Mutationen des *TSC-1*- und *TSC-2*-Gens bedingt ist.

Histologisch handelt es sich wahrscheinlich um ein Hamartom und keine echte Neoplasie. Rhabdomyome treten oft multilokulär auf. Bei Erwachsenen wird der Tumor nur selten gefunden.

Fibrom

Fibrome finden sich bevorzugt im Ventrikelmyokard der freien linksventrikulären Wand oder des Interventrikularseptums. Sie sind die zweithäufigsten Tumoren des Kindesalters. Die Neoplasien treten meist solitär auf. Bei Erwachsenen wurden Fibrome zudem an den Herzklappen, besonders der Aortenklappe, gefunden. Bei kardialen Fibromen im Rahmen des Gorlin-Syndroms wurden Mutationen des *PTC*-Gens, eines Regulatorgens des Zellwachstums, nachgewiesen.

Kardiales Mesotheliom

Das kardiale Mesotheliom ist eine meist kleine Neoplasie, die vorzugsweise den AV-Knoten betrifft und bereits bei jungen Patienten zum kompletten AV-Block und plötzlichen Herztod führen kann. Ätiologisch wird ein Ursprung aus endodermalem Gewebe diskutiert.

Angiom

Angiome sind im Erwachsenenalter selten. Sie finden sich meist intramural, besonders im Interventrikularseptum oder dem AV-Knoten und können eine Perikardtampnade oder AV-Blockierung verursachen. Diese Tumoren werden am besten koronarangiographisch diagnostiziert.

Paragangliom

Selten treten Paragangliome meist intraperikardial auf. Die Neoplasien können endokrin aktiv sein und u. a. dem klinischen Bild eines Phäochromozytoms zugrunde liegen. Intraperikardiale Tumoren müssen stets von Perikardzysten abgegrenzt werden, die nicht zu den Neoplasien gezählt werden.

21.2 Primäre maligne Tumoren

- Etwa 25% aller primären Herztumoren sind maligne. Etwa 75% von diesen haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert, vorwiegend pulmonal, pleural, mediastinal oder hepatisch (Hoppe et al. 1997).

Angiosarkom

Histologisch handelt es sich bei den primären Malignomen fast immer um Sarkome. Obwohl Anteile aller verschiedenen mesenchymalen Gewebe gefunden werden, treten Angiosarkome bei Weitem am häufigsten auf. Angiosarkome finden sich bevorzugt bei Männern mittleren Lebensalters. Makroskopisch wachsen die Tumoren polypoid oder infiltrierend, haben z. T. intrakavitäre Tumoranteile und sind frühzeitig organübergreifend.

Histologisch dominieren mit atypischen Endothelzellen ausgekleidete Gefäßkanäle. Angiosarkome sind vorzugsweise rechtsseitig, besonders rechtsatrial lokalisiert.

Rhabdomyosarkom

Sarkome anderer mesenchymaler Ursprungsgewebe manifestieren sich ebenfalls meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr, weisen jedoch keine Geschlechterpräferenz auf. In den meisten Autopsiestudien ist das Rhabdomyosarkom der zweithäufigste primäre maligne Herztumor. Rhabdomyosarkome entspringen meist vom Myokard und kommen in allen Herzhöhlen mit etwa gleicher Häufigkeit vor. Nicht selten werden multiple Tumoren gefunden.

Malignes fibröses Histiosarkom, Osteo- und Chondrosarkom

Maligne fibröse Histiosarkome, Osteo- und Chondrosarkome finden sich wie Myxome vorzugsweise linksatrial, gehen jedoch im Gegensatz zu Myxomen oft breitbasig von der posterioren Vorhofwand aus. Die Tumoren können zu Mitralklappen- oder Lungenvenenobstruktionen mit pulmonaler Stauung und Linksherzinsuffizienz führen. Osteosarkome sind z. T. bereits in Thoraxübersichtsaufnahmen röntgenkontrastgebend.

Fibrosarkom

Fibrosarkome haben ihre Primärlokalisation meist im rechten oder im linken Ventrikelmyokard und werden oft multipel gefunden.

Lymphom

Eine kardiale Beteiligung maligner Lymphome ist nicht selten und wird in Autopsien bei etwa 20% der Patienten beschrieben. Eine isolierte kardiale Lymphommanifestation stellt hingegen bei Immunkompetenten eine Rarität dar, wird jedoch in steigendem Maß bei Patienten mit Immundefektsyndrom beobachtet.

Malignes Mesotheliom und Teratom

🕒 Die häufigste primär maligne Perikardneoplasie ist das maligne Mesotheliom.

Maligne Perikardmesotheliome können vom parietalen oder viszeralen Perikard ihren Ursprung nehmen und lokal oder diffus infiltrativ wachsen. Sekundär können meist hämorrhagische Perikardergüsse oder konstriktive Perikarditiden resultieren. Die Tumoren metastasieren in der Regel lokal thorakal bzw. mediastinal. Kasuistisch wurden Koronargefäßinfiltrationen mit konsekutivem Myokardinfarkt beschrieben.

Wesentlich seltener sind intraperikardiale maligne Teratome. Maligne Teratome kommen in der Regel im Säuglings- und Kleinkindalter vor.

21.3 Sekundäre maligne Tumoren

Extrakardiale Neoplasien können kardiale Symptome durch sekundäre Herztumoren bzw. externe Tumorkompression hervorrufen oder systemisch vermittelt kardiale Dysfunktionen (z. B. Embolien, Thrombosen bei Hyperkoagulopathie, Amyloidablagerung, Endokardfibrose) verursachen.

Sekundäre kardiale Tumoren sind 20- bis 40-mal häufiger als primäre kardiale Neoplasien und werden in Autopsien bei 1,5–20,6% von Patienten mit malignen Grunderkrankungen gefunden.

21.3.1 Ätiologie

Extrakardiale Malignome können das Herz per continuitatem infiltrieren oder hämatogen bzw. lymphogen metastasieren. Zudem besteht die Möglichkeit einer typischerweise beim Hypernephrom, selten beim Endometriumsarkom oder Leberkarzinom beobachteten endoluminalen Tumorausbreitung in den rechten Vorhof über die V. cava inferior.

Prinzipiell kann jeder maligne Tumor sekundär das Herz befallen. Eine kardiale Beteiligung tritt aber am häufigsten bei malignen Melanomen, gefolgt von Keimzelltumoren, Leukämien, Lymphomen und Bronchialkarzinomen, auf. Bei Patienten mit Immundefektsyndrom werden in zunehmendem Maß kardiale Manifestationen von Kaposi-Sarkomen und hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet.

21.3.2 Lokalisationen

Perikard

Das Perikard wird am häufigsten bei extrakardialen Neoplasien mitbefallen. Je nach Ausmaß der Perikardinfiltration resultiert ein meist hämorrhagischer Erguss (► Übersicht 21.2) bis hin zur Tamponade oder eine konstriktive Perikarditis.

Übersicht 21.2. Befunde, die für Malignität eines Herztumors sprechen

- Tumorlokalisierung rechtsseitig oder im Bereich der freien Vorhofwand
- Intrakavitäre und intramurale Tumoranteile
- Rasche Tumorprogredienz
- Extrakardiale Infiltration
- Hämorrhagischer Perikarderguss
- Metastasen
- Thoraxschmerz

Neoplastische Perikarditiden sind die häufigste Ursache akuter Perikardergüsse in westlichen Ländern. Hämorrhagische Perikardtampnaden wurden u. a. bei immundefekten Patienten mit Kaposi-Sarkom beschrieben.

Myokard

Eine Myokardinfiltration oder -metastasierung stellt die zweithäufigste kardiale Manifestation extrakardialer Neoplasien dar. Funktionell wurden systolische Kontraktionsstörungen und restriktive Kardiomyopathien beschrieben. Je nach Lage eines Tumors können Ein- oder Ausflusstraktobstruktionen auftreten. Zudem können verschiedene Herzrhythmusstörungen von Vorhofflattern/-flimmern, AV-Blockierungen bis hin zu ventrikulären Arrhythmien resultieren.

Tumorassoziierter Myokardinfarkt

Myokardinfarkte werden am häufigsten bei Patienten mit Bronchialkarzinom, malignem Melanom und Leukämien beobachtet. Zumeist handelt es sich um die Manifestation einer koinzidenten Koronarsklerose. Tumorassozierte Myokardinfarkte treten in etwa 60% durch externe Koronararterienkompression, in etwa 35% durch Embolien und selten durch Koronarthrombosen im

Rahmen tumorbedingter Gerinnungsstörungen auf. Myokardinfarkte bei Patienten mit bereits fortgeschrittenem Tumorleiden sind Ausdruck einer besonders ungünstigen Prognose.

Tumorassoziierte Endokard- und Herzklappenbeteiligung

Wesentlich seltener als eine Perikard- und Myokardmetastasierung ist eine Endokard- bzw. Herzklappenbeteiligung extrakardialer Neoplasien. Es können intrakavitäre Tumormassen auftreten und daraus Klappendysfunktionen durch Tumorinvasion/-destruktion oder externe Klappenkompression resultieren.

Die häufigste Herzklappenveränderung bei extrakardialen Neoplasien ist jedoch die nichtbakterielle thrombotische Endokarditis, die vorzugsweise die Aorten- und die Mitralklappe befällt und besonders bei Adenokarzinomen und hämatologischen Malignomen beobachtet wird. Die nichtbakterielle thrombotische Endokarditis ist nicht klappendestruierend und stellt keine neoplastische Veränderung dar, kann aber zu vorwiegend zentralen, seltener koronaren Embolien führen.

21.4 Klinische Symptome

21.4.1 Extrakardiale Allgemeinsymptome

Nicht selten manifestieren sich kardiale Tumoren zuerst durch verschiedenste extrakardiale Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder allgemeine Schwäche. Hämoptysen können Folge pulmonaler Embolien oder Metastasen sein.

Extrakardiale Allgemeinbeschwerden treten jedoch nicht nur als Folge maligner Herztumoren auf. Besonders häufig werden unspezifische Symptome beim Myxom beobachtet (65–90% der Patienten). Neben Fieber, Gewichtsverlust und allgemeiner Schwäche wurden Arthralgien, Myalgien und das Auftreten eines Raynaud-Syndroms beschrieben.

! Cave

Bei einigen Patienten können die Begleiterscheinungen das klinische Bild dominieren; dies kann zur Diagnose einer Infektionskrankung oder Kollagenose führen.

Es wird angenommen, dass die Produktion von IL-6 durch Myxomzellen diesen Begleitstörungen zugrunde liegt. Die Begleitbeschwerden und die Veränderung der IL-6-Spiegel sind nach Tumorresektion in der Regel reversibel (Endo et al. 2002). Eine kardiale Beteiligung extrakardialer Neoplasien ist bei vielen Patienten asymptomatisch oder wird durch die Symptome der Grunderkrankung überlagert. Die Herzmanifestation stellt oft einen Zufallsbefund im Rahmen von Staginguntersuchungen oder Autopsien dar.

! Cave

Alle neu auftretenden kardialen Symptome bei Tumorpatienten sollten den Verdacht auf eine kardiale Beteiligung lenken.

21.4.2 Embolien

Bei Tumoren mit intrakavitären Tumoranteilen können periphere oder zentrale Embolien durch Tumorfragmente oder dem Tumor aufgelagerte Thromben entstehen. Bei Myxomen werden

Embolien mit einer Häufigkeit von 20–40% beobachtet; bei anderen Neoplasien sind Embolisierungen seltener. Differenzialdiagnostisch muss besonders bei multiplen Embolisierungen eine Endokarditis oder eine Vaskulitis abgegrenzt werden. Rechtsseitige kardiale Tumoren können zudem Ursache von Lungenembolien und embolisch bedingten akuten Pleuritiden sein.

Als **embolische Spätkomplikationen** wurde über die Ausbildung von Gefäßaneurysmen mit der Gefahr einer sekundären Ruptur berichtet. Bei Myxomen fand sich zudem ein peripheres oder ein zentrales Wachstum tumoröser Fragmente ohne histologischen Malignitätsnachweis der Metastasen.

Klinisch relevant können diese Raumforderungen besonders bei intrakranieller Lage werden. Für die Zelladhäsion an der Gefäßwand und transendotheliale Migration soll von Tumorzellen produziertes IL-6 verantwortlich sein. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch noch unklar.

21.4.3 Kardiale Symptome

Durch einen Tumor verursachte kardiale Symptome hängen in der Regel von der Lokalisation und nicht von den histologischen Merkmalen der Neoplasie ab. Tumoren können fast alle kardiovaskulären Störungen, insbesondere Rhythmusstörungen, imitieren (► Übersicht 21.3).

Übersicht 21.3. Lokalisationsabhängige kardiale Symptome bei Herztumoren

- Mitrал-/Trikuspidalstenose (oft lageabhängig)/-insuffizienz durch Klappenverlegung bzw. -infiltration
- Herzinsuffizienz durch Myokardinfiltration oder Klappenobstruktion
- Supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen, Leitungsstörungen, plötzlicher Herztod
- Perikarditis/Perikarderguss (oft hämorrhagisch)/ Perikardtamponade
- Synkopen durch Ausflusstraktobstruktion

Sowohl eine Linksherzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung und Rasselgeräuschen über der Lunge als auch eine Rechtsherzinsuffizienz mit peripheren Ödemen, Aszites, oberer Einflusstauung und Hepatomegalie können Folge kardialer Tumoren sein. Bei einer Perikardtamponade können sich eine Jugularvenenstauung, das Kussmaul-Zeichen und ein Pulsus paradoxus zeigen.

Durch embolische Komplikationen werden neurologische Defekte, periphere Gefäßverschlüsse und Petechien verursacht. Bei Malignomen kann sich eine unspezifische Tumorkachexie finden.

21.5 Diagnostik

21.5.1 Kardiale Auskultation

Auskultatorisch sind Herzgeräusche aller Klappenventile oder ein Perikardreiben möglich. Gestielte, mobile Neoplasien können zu einer charakteristischen Änderung des Auskultationsbefundes mit wechselnder Position führen. Bei linksatrialen Myxomen

zeigt sich bei einigen Patienten zudem ein niederfrequentes frühes Intervalldiastolikum, das auch als »tumor plop« bezeichnet wird und wahrscheinlich durch einen plötzlichen Tumorkontakt mit der endokardialen Wand entsteht. Selten tritt ein korrespondierendes Geräusch bei rechtsatrialen Myxomen auf.

21.5.2 Laborbefunde

Verschiedene Laborparameter können bei kardialen Tumoren pathologisch sein. Nicht nur bei Malignomen, sondern besonders auch bei Myxomen wurden Veränderungen des Blutbilds (Anämie, Polyglobulie, Thrombozytose/Thrombozytopenie, Leukozytose) und Beschleunigungen der BSG nachgewiesen. Zudem fanden sich antimyokardiale Antikörper und Hyper- γ -Globulinämien.

- Bei Myxompatienten korrelieren immunologische Begleitsymptome oft mit erhöhten IL-6-Spiegeln.

In-vitro-Studien deuten daraufhin, dass die Mediatoren direkt von den Tumorzellen sezerniert werden. Die Laborveränderungen sind nach einer erfolgreichen Tumorsektion meist reversibel. Für die Diagnosesicherung sind die pathologischen Laborparameter allerdings meist wenig hilfreich.

21.5.3 Elektrokardiogramm

Im EKG können sich uncharakteristische ST-Strecken-Veränderungen, Zeichen einer myokardialen Hypertrophie oder Volumenbelastung zeigen. Darüber hinaus können alle Arten ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien sowie Leitungsstörungen auftreten. Bei Perikardergüssen oder perikardialer Tumerverdickung kann eine Niedervoltage resultieren. Die EKG-Veränderungen sind jedoch wie die Laborbefunde unspezifisch und können z. T. bei Tumorpatienten durch Anämien, Hypoxie oder Elektrolytstörungen hervorgerufen werden.

21.5.4 Thoraxröntgenaufnahmen

Auf Röntgenbildern kann durch kardiale Tumoren die Herzsilhouette entsprechend der Tumorage vitiumtypisch konfiguriert sein, oder es können sich extrakardiale Primärmalignome bzw. Zeichen einer Metastasierung zeigen. Eine vermeintliche Kardiomegalie kann zudem Ausdruck eines Perikardergusses sein. Es finden sich Pleuraergüsse, Zwerchfellhochstand und Tumorkalkungen, die differenzialdiagnostisch von Kalzifikationen anderer Strukturen wie z. B. Klappen- und Thrombusverkalkungen abgegrenzt werden müssen.

Als weiterer unspezifischer Befund sind Zeichen einer pulmonalen Stauung möglich. Die Thoraxröntgenaufnahme kann somit auf einen pathologischen kardialen Befund hindeuten, die Diagnose eines Herztumors in der Regel aber nicht sichern.

21.5.5 Echokardiographie

- Als nichtinvasives, gut verfügbares Verfahren stellt die Echokardiographie die Methode der Wahl bei der Diagnostik kardialer Tumoren dar.

Sie ermöglicht die Erfassung von Tumorgröße, -insertion, -kalzifikation und -mobilität, myokardialen Wandbewegungsstörungen sowie einem begleitenden Perikarderguss. Häufig ist die transösophageale der transthorakalen Echokardiographie überlegen. Dies gilt besonders für kleine Neoplasien, Tumoren im Bereich der Herzohren oder des interatrialen Septums und die Charakterisierung interner Tumoranteile. Bei Malignomen ist echokardiographisch bereits oft eine Infiltration parakardialer Strukturen nachweisbar. Eine differenzialdiagnostische Abgrenzung von Thromben ist echokardiographisch meist anhand von Lokalisation und Morphologie möglich.

21.5.6 Computer- und Magnetresonanztomographie

Computer- und Magnetresonanztomographie ermöglichen eine genaue topographische Tumordiagnostik und durch Signalintensitäts-/Dichtemessung häufig eine Charakterisierung interner Tumorkomponenten (Fieno et al. 2006). Eine definitive Artdiagnose kardialer Tumoren ist wie mit der Echokardiographie jedoch nicht möglich. Aufgrund des größeren Bildausschnitts sind beide Methoden bei der Beurteilung einer Tumordinfiltration und ggf. der Infiltrationstiefe extrakardialer Strukturen der Echokardiographie häufig überlegen.

21.5.7 Herzkatheteruntersuchung

Vor einer geplanten Operation sollte in der Regel eine Herzkatheteruntersuchung zum Ausschluss begleitender Koronarveränderungen, Vitien oder einer pulmonalen Hypertonie erfolgen. Koronarangiographisch ist häufig die Tumorgefäßversorgung beurteilbar; dies kann für die Operationsplanung von Bedeutung sein. Hieraus ergibt sich jedoch keine sichere Differenzierung hinsichtlich Tumormalignität oder -benignität. Zudem kann sich eine Verlagerung der Koronargefäße durch Tumormassen zeigen.

ⓘ Cave

Bei Patienten mit kardialen Tumoren sollte jede Herzkatheteruntersuchung mit größter Vorsicht durchgeführt werden, da die Gefahr der Auslösung von Extrasystolen mit konsekutiver Embolisation besteht.

21.5.8 Histologische Tumorklassifikation

Ein besonderer Stellenwert kommt der histopathologischen Tumorklassifikation zu, die bei jedem Patienten wegen therapeutischer Konsequenzen angestrebt werden sollte. Es besteht die Möglichkeit der präoperativen Gewebegewinnung aus peripherem Tumormaterial, peripheren Embolien, einem Perikardpunktat oder einer Perikard- bzw. Metastasenbiopsie zur histologischen/zytologischen Untersuchung. Eng sollte jedoch die Indikation zu einer direkten transvenösen Herztumorbioptie wegen der Emboliegefahr und der meist ohnehin bestehenden Operationsnotwendigkeit gefasst werden. Ein benigner Biopsiefund kann maligne Tumoranteile ohnehin nie mit Sicherheit ausschließen. Meist ist eine intra- oder postoperative Tumoraufbereitung sinnvoller.

21.6 Therapie und Prognose

21.6.1 Benigne Herztumoren

- Benigne Herztumoren sind aufgrund lokaler Komplikationen und peripherer/zentraler Embolien potenziell lebensbedrohlich. Daher sollte immer eine Diagnose angestrebt werden und in der Regel eine unmittelbare operative Resektion erfolgen.

Bei verzögerter Operation ist die Letalität durch akute Klappenobstruktion oder massive Embolien signifikant erhöht. Das Operationsrisiko liegt unter 3%.

Wichtig ist eine komplette Tumorentfernung, da anderenfalls gehäuft Rezidive beobachtet werden. Bei ausgedehnten Neoplasien wurde in Einzelfällen eine Herztransplantation durchgeführt (Gowdamarajan u. Michler 2000). Bei papillären Fibroelastomen ist eine Resektion bei neurologischen Komplikationen oder Koronarostienobstruktionen indiziert. Bei asymptomatischen Patienten wird eine Operationsindikation kontrovers beurteilt, von den meisten Autoren jedoch nicht befürwortet.

Nach radikaler Resektion liegt bei sporadischen Myxomen und den meisten nichtmyxomatösen Tumoren die Rezidivrate bei etwa 1%, bei komplexen bzw. familiären Myxomen bei 10–21% (Keeling et al. 2002). Zur frühzeitigen Erfassung eventueller Rezidive sind regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrollen erforderlich. Die Resektion benigner Herztumoren stellt somit für die Mehrzahl der Patienten eine kurative Therapie dar; die postoperative Prognose ist gut.

21.6.2 Maligne Herztumoren

Bei primären und sekundären malignen Herztumoren sind die Operationsmöglichkeiten durch ein fortgeschrittenes Tumorleiden mit ausgedehnter Metastasierung (75% primärer Herztumoren haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert), diffuser Infiltration kardialer Strukturen und Einbruch in benachbarte vitale Organe oft limitiert. Häufig kann nur eine Palliation zur Vermeidung einer akuten Dekompensation erfolgen.

Bei malignen Lymphomen wird die Prognose nach vorliegenden Ergebnissen durch eine Multichemotherapie mit oder ohne Radiatio verbessert. Bei primären Sarkomen konnte kasuistisch durch eine ausgedehnte Tumorsektion mit adjuvanter Zytostatika- und Strahlentherapie ein Überleben von bis zu 7 Jahren erzielt werden. Zudem wurde eine hyperfraktionierte Radiatio unter Radiosensitizergabe als neuer Therapieansatz gewählt. Kontrollierte Studien liegen jedoch nicht vor.

Die Indikation zu einer Herztransplantation bei malignen Herztumoren wird noch sehr kontrovers bewertet. Derzeit liegen

nur geringe Fallzahlen vor. Meist wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Berichtete Überlebenszeiten reichen bis 5,5 Jahre. Insgesamt ist die Prognose primärer maligner Herztumoren derzeit noch als sehr schlecht einzuschätzen. Die mediane Überlebensdauer nach Diagnosestellung beträgt etwa 6 Monate (<1–51 Monate). Therapie und Prognose metastatischer Herztumoren werden meist durch den Primärtumor bestimmt.

Die Behandlung maligner Perikardergüsse ist vom tumorhistologischen Befund und der bisher durchgeführten Therapie abhängig. Lymphomassozierte Perikardergüsse können auf eine Chemotherapie und/oder eine Radiatio ansprechen. Symptomatisch kann ein maligner Perikarderguss vorübergehend durch Perikardiozentese ggf. mit Drainage entlastet werden. Zur langfristigen Perikarddrainage können chirurgisch Perikardfenster (thorakaler, subxiphoidaler oder thorakoskopischer Zugang) angelegt werden.

Aufgrund der geringeren Invasivität werden darüber hinaus in steigendem Maß Ballonperikardiotomien mit geringer Komplikationsrate und guter Effektivität durchgeführt. Zudem können zur Verhinderung häufiger Rezidivergüsse Tetracyclin, Doxycyclin, Bleomycin oder andere sklerosierende Substanzen intraperikardial mit einer Erfolgsrate von 80% instilliert werden. Über die Instillation von Chemotherapeutika liegen keine kontrollierten Studienergebnisse vor.

Literatur

- Endo A, Ohtahara A, Kinugawa T et al. (2002) Characteristics of cardiac myxoma with constitutional signs: a multicenter study in Japan. *Clin Cardiol* 25: 367–370
- Fieno DS, Saouaf R, Thomson LE et al. (2006) Cardiovascular magnetic resonance of primary tumors of the heart: a review. *J Cardiovasc Magn Reson* 8: 839–853
- Gowdamarajan A, Michler RE (2000) Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 15: 121–125
- Hoppe UC, Rosee K la, Beuckelmann DJ, Erdmann E (1997) Herztumoren – Manifestation durch uncharakteristische Symptome. *Dtsch Med Wochenschr* 122: 551–557
- Keeling IM, Oberwalder P, Anelli-Monti M et al. (2002) Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 22: 971–977
- Kirschner LS, Carney JA, Pack SD et al. (2000) Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 26: 89–92
- Reynen K (1995) Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 333: 1610–1617
- Willems SM, Mohseny AB, Balog C et al. (2009) Cellular/intramuscular myxoma and grade I myxofibrosarcoma are characterized by distinct genetic alterations and specific composition of their extracellular matrix. *J Cell Mol Med* 13: 1291–1301

Schwangerschaft und Herzerkrankungen

U. Laufs, M. Böhm

- 22.1 **Hämodynamische Veränderungen in der Schwangerschaft** – 467
- 22.2 **Risikobeurteilung und Kontraindikationen für eine Schwangerschaft** – 468
 - 22.2.1 Höhergradige pulmonale Hypertonie – 468
 - 22.2.2 Ventrikuläre Dysfunktion – 468
 - 22.2.3 Schwere linksseitige, obstruktive unkorrigierte Vitien – 469
 - 22.2.4 Marfan-Syndrom und weitere Aortenwurzeln – 469
 - 22.2.5 Zyanotische Herzerkrankungen ohne pulmonale Hypertonie – 469
- 22.3 **Diagnostische Maßnahmen** – 471
- 22.4 **Erworbene Klappenfehler** – 471
 - 22.4.1 Mitralklappenstenose – 472
 - 22.4.2 Aortenklappenenerkrankungen – 473
- 22.5 **Kardiomyopathien** – 473
 - 22.5.1 Peripartale Kardiomyopathie – 473
 - 22.5.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) – 473
 - 22.5.3 Hypertrophe Kardiomyopathie – 474
- 22.6 **Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz in der Schwangerschaft** – 474
- 22.7 **Arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft** – 474
 - 22.7.1 Chronische Hypertonie – 474
 - 22.7.2 Gestationshypertonie – 474
- 22.7.3 Präeklampsie – 475
- 22.7.4 Schwere Verlaufsform der Präeklampsie und Eklampsie – 475
- 22.7.5 Therapie der Hypertonie während der Schwangerschaft – 475
- 22.8 **Koronare Herzkrankheit** – 476
- 22.9 **Herzrhythmusstörungen** – 476
 - 22.9.1 Sinustachykardie – 476
 - 22.9.2 Atriale Tachykardien – 476
 - 22.9.3 Supraventrikuläre Tachykardien – 476
 - 22.9.4 Vorhofflimmern/Vorhofflattern – 477
 - 22.9.5 Ventrikuläre Tachykardien – 477
 - 22.9.6 Long-QT-Syndrom – 477
 - 22.9.7 Bradykarde Herzrhythmusstörungen – 477
- 22.10 **Thromboembolieprophylaxe und Antikoagulation in der Schwangerschaft** – 477
 - 22.10.1 Orale Antikoagulanzen – 478
 - 22.10.2 Heparin – 478
 - 22.10.3 Antikoagulation bei mechanischen Klappenprothesen – 478
 - 22.10.4 Antikoagulation bei Vorhofflimmern, tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien – 478
 - 22.10.5 Stillperiode – 478
- Literatur** – 479



Herzerkrankungen in der Schwangerschaft stellen aus folgenden Gründen eine besondere Herausforderung dar: Symptome im Rahmen einer Schwangerschaft, z. B. periphere Ödeme oder Luftnot bei Belastung, können Ausdruck der physiologischen Veränderungen, aber auch Hinweis auf schwerwiegende kardiale Erkrankungen darstellen. Die Auswirkungen einer kardialen Erkrankung betreffen immer 2 Personen, Mutter und Kind, jedoch in unterschiedlicher Art und Weise. Aufgrund der physiologischen Veränderungen von Kreislauf, Volumenhaushalt und Gerinnungssystem in der Schwangerschaft und unter der Geburt ist bei kardialen Erkrankungen eine besondere Dynamik zu berücksichtigen. Die Pharmakotherapie während der Schwangerschaft und der Stillzeit erfordert besondere Vorsicht. Und schließlich soll das nachfolgende Kapitel bei der im Einzelfall oft schwierigen Risikoabschätzung und der individuellen Beratung helfen. Die Darstellung basiert in wesentlichen Bereichen auf der aktuellen Leitlinie »Herzerkrankungen in der Schwangerschaft« der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) aus dem Jahr 2008 (<http://leitlinien.dgk.org>).

22.1 Hämodynamische Veränderungen in der Schwangerschaft

- ➊ Aufgrund der physiologischen Veränderungen des mütterlichen Kreislaufs können sich während der Schwangerschaft vorher unbekannte Herz-Kreislauf-Erkrankungen manifestieren.

Eine Schwangerschaft führt durch zunehmenden Sauerstoffbedarf und Steigerung der uteroplazentaren Durchblutung unter dem Einfluss unterschiedlicher hormoneller Regelkreise zu folgenden physiologischen kardiovaskulären Adaptationen des mütterlichen Kreislaufs:

- Zunahme des Blutvolumens um 30–50% durch proportional stärkere Zunahme des Plasmavolumens im Vergleich zu den korpuskulären Bestandteilen. Dies führt zu einer Anämie. Ein Hb-Wert von 11–12 g/dl ist in der Schwangerschaft physiologisch.
- Das Herzminutenvolumen nimmt im ersten Trimenon um 25–50% und im zweiten Trimenon um weitere 10% zu. Hierbei kommt es zu einer Zunahme des HZV und der Herzfrequenz (um ca. 10–20 Schläge/min).

- Der mittlere arterielle Blutdruck fällt physiologischerweise während des zweiten Trimenums im Mittel um 15 mmHg ab und steigt im Verlauf der Schwangerschaft bis zum Entbindungstermin wieder auf den Ausgangswert an.
- Knöchelödeme treten bei 80% der Schwangeren besonders im dritten Trimenon auf. Sie sind Folge des erhöhten kapillären Filtrationsdrucks. Geringgradige Knöchelödeme sind nicht therapiebedürftig. Generalisierte Ödeme dagegen, insbesondere in der oberen Körperhälfte, mit überschießender schneller Gewichtszunahme müssen jedoch an eine beginnende Präeklampsie denken lassen. Das V.-cava-Kompressionssyndrom kann ab dem dritten Trimenon auftreten, wenn die Patientin auf dem Rücken liegt. Hierbei kommt es zu einer Kompression der V. cava inferior durch den vergrößerten Uterus. Dies kann zu einer Reduktion des venösen Rückflusses zum Herzen und zu einer reduzierten Herzfüllung führen. Kann dieser Umstand nicht durch eine reaktive Tachykardie kompensiert werden, sinken Herzminutenvolumen und Blutdruck; daraufhin können Übelkeit und Schwarzwerden vor den Augen auftreten. Im CTG zeigt sich eine tiefe wannenförmige Dezeleration. Sofortige Besserung tritt durch Seitenlage ein.
- Im Rahmen der Wehentätigkeit und der vaginalen Entbindung können Herzfrequenz und Herzminutenvolumen abrupt bis zu einer Verdreifachung des maternalen Sauerstoffverbrauchs ansteigen. Der Blutdruck steigt unter den Wehen um bis zu 20%; in der Austreibungsphase sind Blutdruckspitzen bis 200 mmHg möglich (Valsalva-Mechanismus).

! Cave

Die Symptomatik einer Herz-Kreislauf-Erkrankung kann durch hämodynamische Veränderungen während der Schwangerschaft überdeckt werden.

22.2 Risikobeurteilung und Kontraindikationen für eine Schwangerschaft

In den nichtindustrialisierten Ländern stellen rheumatische Formen 90% aller mütterlichen Herzerkrankungen dar; dabei ist die Mitralklappenstenose der häufigste Klappenfehler in der Schwangerschaft weltweit. In den Industrieländern steht die Lungenembolie als mütterliche Todesursache während der Schwangerschaft im Vordergrund.

Multivariate Prädiktoren für kardiale, mütterliche Komplikationen während der Schwangerschaft bei Frauen mit Herzerkrankungen (Siu et al. 2001, 2002) sind:

- frühere vorausgehende kardiale Ereignisse, wie Herzinsuffizienz, TIA, Schlaganfall und symptomatische Arrhythmien,
- funktionelle NYHA-Klasse >II oder Zyanose während der Untersuchung vor der Schwangerschaft,
- Linksherzobstruktion (dopplersonographisch abgeschätzter maximaler systolischer LV-Ausflusstrakt-Gradient >30 mmHg, Aortenklappenöffnungsfläche <1,5 cm², Mitralklappenstenose mit einer Klappenöffnungsfläche von <2 cm²) und
- eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF <40%).

Bei Schwangerschaften mit keinem, einem und mehr als einem dieser 4 Prädiktoren lag die kardiale mütterliche Ereignisrate bei 4, 27 resp. 62%. Am häufigsten trat das Lungenödem auf; die mütterliche Mortalität lag bei 1%. Weitere ungünstige Prädikto-

ren waren Rauchen, mütterliches Alter <25 und >35 Jahre, Heparin- oder Marcumartherapie und Mehrlingsschwangerschaften.

Aus der Risikostratifizierung ergeben sich nach Expertenmeinung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) die in ► Übersicht 22.1 zusammengestellten Kontraindikationen für eine Schwangerschaft aus mütterlicher und fetaler Sicht.

Übersicht 22.1. Kontraindikationen für die Schwangerschaft. (Mod. nach Weiss u. Hess 2000; Siu et al. 2001; Deanfield et al. 2003, DGK 2008)

- Höhergradige pulmonale Hypertonie jedweder Ursache (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C)
- Ausgeprägte ventrikuläre Dysfunktion, EF <40% (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)
- Patientinnen im NYHA-Stadium III und IV (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C)
- Schwere Linksherzobstruktion (Aortenstenose mit einem mittleren, dopplersonographisch geschätzten Druckgradienten >50 mmHg, Öffnungsfläche <0,6 cm²/m²; höhergradige (Re-)Aortenisthmusstenose; Empfehlungsgrad I, la, Evidenzgrad C)
- Schwere Mitralklappenstenose (mittlerer Druckgradient >10 mmHg, Öffnungsfläche <1,0 cm²/m²; Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C)
- Marfan-Syndrom mit ektatischer Aorta ascendens (≥45 mm; Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad C)
- Zyanotische Herzerkrankung (insbesondere bei Sauerstoffsättigung <80%; Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)

- Die Prognose einer Risikoschwangerschaft ist nicht allein von der Art der zugrunde liegenden Schädigung, sondern von anderen Begleitumständen wie dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einer schweren Zyanose oder einer Polyglobulie abhängig.

Bei Patientinnen mit angeborener Herzinsuffizienz ist eine Schnitientbindung nicht grundsätzlich notwendig, sondern die Indikation sollte primär nach gynäkologischen Gesichtspunkten gestellt werden.

22.2.1 Höhergradige pulmonale Hypertonie

Patientinnen mit Eisenmenger-Syndrom sowie höhergradiger primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie haben während der Schwangerschaft und postpartal eine Sterblichkeitsrate zwischen 30 und 70%. Beim Überleben der Mutter ist die kindliche Letalitätserate ebenfalls erhöht. Aus diesem Grund sollte von einer Schwangerschaft abgeraten und eine Sterilisation empfohlen werden. Sollte dennoch eine Schwangerschaft eintreten und fortgeführt werden, ist eine engmaschige kardiologische Betreuung obligat. Es ist zwingend darauf zu achten, dass keine Hypovolämien während und nach der Entbindung auftreten. Die Abnahme des venösen Rückflusses in den rechten Ventrikel kann zum Rechtsherzversagen führen.

22.2.2 Ventrikuläre Dysfunktion

Unabhängig von der Ätiologie ist eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF <40%) mit einer erhöhten Morbidität und

Mortalität verbunden. Bei Patientinnen mit DCM im NYHA-Stadium III und IV liegt das Sterblichkeitsrisiko bei 7%. Weiterhin besteht das Risiko einer irreversiblen Verschlechterung der linksventrikulären Funktion während der Schwangerschaft. Bei Patientinnen mit einer peripartalen Kardiomyopathie liegt das Risiko, während einer nachfolgenden Schwangerschaft zu sterben, bei 20%, wenn die linksventrikuläre Funktion 6 Monate nach der vorhergehenden Schwangerschaft noch eingeschränkt ist. Ist die linksventrikuläre Funktion normal, ist das Mortalitätsrisiko mit einer nachfolgenden Schwangerschaft geringer, es kommt jedoch nicht selten zu einer erneuten Herzinsuffizienz und permanenten Ventrikelschädigung. Dagegen tolerieren Patientinnen mit einer HOCM die Schwangerschaft in der Regel gut.

! Cave

Bei einer vorbestehenden höhergradigen Kardiomyopathie sollte eine Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

22.2.3 Schwere linksseitige, obstruktive unkorrigierte Vitien

Bei Patientinnen mit obstruktiven Vitien (Aortenstenose mittlerer Druckgradient >50 mmHg, Öffnungsfläche $<0,6$ cm²/m², höhergradige Aortenisthmusstenose, schwere Mitralkstenose), die im Alltag symptomatisch sind oder eine pathologische Belastungshämodynamik aufweisen, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft eine interventionelle oder eine operative Therapie durchgeführt werden.

22.2.4 Marfan-Syndrom und weitere Aortenwurzeln

Bei Patientinnen mit Marfan-Syndrom nimmt die Dehnbarkeit der Aorta während der Schwangerschaft zu. Hierdurch erhöht sich die Gefahr einer Aortendissektion und der Zunahme einer Aortenklappeninsuffizienz. Das Risiko einer Aortendissektion steigt bei einer Weite der Aorta ascendens >45 mm deutlich an. Diesen Patientinnen sollte dringend von einer Schwangerschaft abgeraten werden bzw. es besteht die Indikation zu einer elektiven operativen Korrektur vor der Schwangerschaft. Das Marfan-Syndrom wird in ca. 50% der Fälle vererbt; die Abortrate ist erhöht. Während einer Schwangerschaft sollten echokardiographische Bestimmungen des Aortendiameters in 6- bis 8-wöchigen Abständen durchgeführt werden. In jedem Fall sollte die β -Rezeptorenblocker-Therapie in der Schwangerschaft fortgesetzt werden. Bei Aortendiameter >45 mm besteht die Indikation zur Kaiserschnittentbindung. Echokardiographische Kontrollen müssen bis 6 Monate nach der Entbindung fortgeführt werden.

22.2.5 Zyanotische Herzerkrankungen ohne pulmonale Hypertonie

Die mütterliche Mortalität liegt über 2%, die allgemeine Komplikationsrate durch Endokarditis, Arrhythmien und Herzinsuffizienz bei 30%. Die vitale Prognose des Kindes ist durch eine ca. 50%ige Abortrate, 30- bis 50%ige Frühgeburtsrate und Untergewichtigkeit beeinträchtigt. Das Risiko bei zyanotischen Herzfeh-

■ Tab. 22.1. Risikoprofil und Schwangerschaftsverlauf bei einigen angeborenen Herzfehlern (DGK 2008)

Herzfehler	Typische Gefahren		Risikoeinschätzung	Empfehlung/Evidenzlevel
	Vor Therapie	Nach Therapie (Ballonvalvuloplastie/Operation)		
Aortenisthmusstenose (CoA)	Aortendissektion Aortenruptur Ruptur zerebraler Aneurysmen Endokarditis Linksherzinsuffizienz Kindliche Letalität bei herabgesetztem uterinen Blutfluss	Vor allem bei persistierender arterieller Hypertonie: Aortendissektion und -ruptur Ruptur eines zerebralen Aneurysmas Bei Normotonie: geringes Risiko	Größte Gefährdung: Nach der 12. SSW mütterliche Todesfälle häufig schon vor der Entbindung Im 3. Trimenon	Eine CoA sollte vor einer geplanten SS korrigiert sein (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C) Die Behandlung einer arteriellen Hypertonie kann Probleme bereiten. Eine zu starke Senkung des poststenotischen Blutdruckes kann Abort oder fetalen Tod verursachen Aortendissektionen oder Aneurysmarupturen können auftreten. Das Risiko während der SS ist gering; die potenzielle Letalitätsrate ist jedoch hoch
Pulmonalklappenstenose (PS)	Rhythmusstörungen Synkopen Rechtsherzinsuffizienz	Endokarditis Thromboembolien nach Klappenersatz	Bis zu halbsystemischem Druck im rechten Ventrikel gut toleriert Größte Gefährdung: Spät-SS, Entbindung, Puerperium	Bei signifikanter PS kann es während der SS zum Rechtsherzversagen, zur Trikuspidalklappeninsuffizienz oder zu Vorhoffrhythmusstörungen kommen. Bei Patientinnen mit mittel- bis höhergradiger rechtsventrikulärer Ausflussbahnobstruktion sollte diese vor einer SS beseitigt werden Eine Ballonvalvuloplastie ist bei Pulmonalklappenstenose auch während einer SS möglich, sollte aber, soweit vertretbar, erst nach Ende der Organogenese erfolgen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)

■ Tab. 22.1 (Fortsetzung)

Herzfehler	Typische Gefahren		Risikoeinschätzung	Empfehlung/Evidenzlevel
	Vor Therapie	Nach Therapie (Ballonvalvuloplastie/Operation)		
Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp	Volumenüberlastung des rechten Herzens durch Zunahme des LRS bei Absinken des Rs Rechtsherzversagen Rhythmusstörungen Gekreuzte, paradoxe Embolien	Rhythmusstörungen zunehmend	Native, unkomplizierte Formen meist unproblematisch Größte Gefährdung: nach 12 SSW	Im Fall einer Eisenmenger-Reaktion ist eine Schwangerschaft wegen der hohen mütterlichen und kindlichen Letalitätsraten kontraindiziert (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)
Ventrikelseptumdefekt	Größere Defekte: Herzinsuffizienz Paradoxe Embolien Rhythmusstörungen Endokarditis Bei Blutdruckabfällen und bei p.H.: Shuntumkehr mit RLS Kleiner Defekt ohne p.H.: keine Probleme außer Endokarditis	Normalerweise keine Schwierigkeiten, wenn keine p.H. postoperativ und VSD verschlossen Rhythmusstörungen Endokarditis	SS-Verlauf abhängig von Defektgröße sowie den pulmonalen Druck- und Widerstandsverhältnissen Größte Gefährdung: nach 12 SSW	Im Fall einer Eisenmenger-Reaktion ist eine Schwangerschaft wegen der hohen mütterlichen und kindlichen Letalitätsraten kontraindiziert. Bei fixierter p.H. bzw. Eisenmenger-Reaktion: Schwangerschaftsabbruch wegen des hohen mütterlichen Risikos erwägen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)
Persistierender Ductus arteriosus (PDA)	Herzinsuffizienz Shuntumkehr Bei kleinem PDA und Rs-Abfall keine Gefährdung	Kein Risiko nach komplettem Verschluss	Bei geringem LRS, leicht erhöhtem Pulmonaldruck (<50 mmHg) und normaler Ventrikelfunktion kaum Probleme Größte Gefährdung: nach 12 SSW	Im Fall einer Eisenmenger-Reaktion ist eine Schwangerschaft wegen der hohen mütterlichen und kindlichen Letalitätsraten kontraindiziert (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)
Zyanotische Herzfehler ohne p.H., z. B. Fallot-Tetralogie (TOF)	Zunahme des RLS bzw. der Zyanose Blutungen Rhythmusstörungen Endokarditis Frühgeburten, Mangelgeburten und Spontanaborte Abortrate bei HKT >65% und arterieller O ₂ -Sättigung <80% bis zu 80%	Geringes Risiko, wenn systolischer pRV <50% des pLV Bei bedeutsamen postoperativen Residuen: Re-VSD, RVO-TO, (systolischer pRV >60 mmHg), PI: Gefahr der Rechtsherzinsuffizienz Zunehmende HRST	Größte Gefährdung: Spät-SS, Entbindung, Puerperium u. a. durch zunehmende HRST postoperativ Plötzlicher Abfall des Rs kann zum Tod der Mutter führen Bei 32% der Frauen kommt es zu kardiovaskulären Komplikationen und bei 37% zu einer Frühgeburt. Schwangere Patientinnen mit Sauerstoffsättigungen 85% haben einen günstigeren SS-Verlauf als Patientinnen mit Sauerstoffsättigungen <85%	Während der gesamten Schwangerschaft, insbesondere aber während und nach der Geburt sind engmaschige Kontrollen der hämodynamischen Parameter, des Blutbilds und der Blutgasanalysen erforderlich (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)
Eisenmenger-Reaktion	Häufige mütterliche Todesursachen: Hypovolämie Therapierefraktärer Schock bei Blutungen während oder nach der Entbindung Rupturen der Pulmonalarterien Hirnabszesse	Keine operative Therapie möglich	Kontraindikation für eine Schwangerschaft wegen hoher mütterlicher und kindlicher Letalitätsraten Die meisten Todesfälle ereignen sich während oder in der ersten Woche nach der Entbindung Gefahr postpartal durch hormonell vermittelten Anstieg des Rp bzw. Abfall des Rs mit Anstieg des RLS: Abnahme des arteriellen pO ₂	Im Fall einer Eisenmenger-Reaktion ist eine Schwangerschaft wegen der hohen mütterlichen und kindlichen Letalitätsraten kontraindiziert. Mütterliche Letalitätsraten bis über 50% werden beschrieben Im Fall einer Schwangerschaft sollte frühzeitig eine Abruption empfohlen werden (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)
Zustand nach Vorhofumleitung nach Mustard oder Senning	–	Herzrhythmusstörungen und meist eingeschränkte Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels, evtl. zusätzlich Einflusobstruktion im Vorhofpatchbereich	Erhöhtes Risiko durch HRST und durch meist eingeschränkte Funktion des morphologisch rechten Systemventrikels, evtl. zusätzlich Einflusobstruktion im Vorhofpatchbereich	Bei etwa 10% der Schwangerschaften kann es insbesondere peri- und postpartal zur Verschlechterung der Systemventrikelfunktion kommen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)

■ **Tab. 22.1** (Fortsetzung)

Herzfehler	Typische Gefahren		Risikoeinschätzung	Empfehlung/Evidenzlevel
	Vor Therapie	Nach Therapie (Ballonvalvuloplastie/Operation)		
Zustand nach modifizierter Fontan-Operation	–	Wenig Möglichkeiten, das HZV zu steigern, Flüssigkeitsretention, hoher Venendruck, Herzrhythmusstörungen, Thromboembolien	Weitgehend abhängig vom hämodynamischen Ausgangsbefund und von der klinischen Symptomatik. Probleme: Wenig Möglichkeiten, das HZV zu steigern, Flüssigkeitsretention, hoher Venendruck, Herzrhythmusstörungen, Thromboembolien	Schwangerschaft ist in ausgewählten Fällen unter engmaschiger kardiologisch-geburtshilflichen Kontrolle möglich. Potenzielle Gefahren bestehen durch Verschlechterung der Ventrikelfunktion, Zunahme der AV-Klappeninsuffizienz, atriale Arrhythmien, venöse Stauung und (paradoxe) Thromboembolien (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad C)

KÖF Klappenöffnungsfläche, SS Schwangerschaft, SSW Schwangerschaftswoche, HZV Herzzeitvolumen, HRST Herzrhythmusstörungen, p Drücke [mmHg], p.H. pulmonale Hypertonie, Rs Systemwiderstand, Rp Lungengefäßwiderstand, LRS/RLS Links-rechts-/Rechts-links-Shunt, VSD Ventrikelseptumdefekt, PI Pulmonalklappeninsuffizienz, RVOT rechtsventrikulärer Ausflusstrakt.

■ **Tab. 22.2.** Vererbungsrisiko [%] für spezifische angeborene Herzfehler. (Mod. nach Holder 1997)

Herzfehler	Vererbungsrisiko [%] bei einem Herzfehler von	
	Mutter	Vater
Aortenstenose	18	5
Atrioventrikulärer Septumdefekt	14	1
Ventrikelseptumdefekt	9,5	2,5
Pulmonalstenose	6,5	2
Vorhofseptumdefekt	6	1,5
Persistierender Ductus arteriosus	4	2
Aortenisthmusstenose	4	2,5
Fallot-Tetralogie	2,5	1,5

lern ohne pulmonale Hypertension steigt mit dem mütterlichen Hb-Wert. Thromboembolien stellen eine wichtige Komplikation dar. Daher ist eine konsequente peripartale Thromboseprophylaxe notwendig.

Zu den wichtigsten mütterlichen angeborenen Herzfehlern werden in ■ Tab. 22.1 Risikoprofil, typische Gefahren während des Schwangerschaftsverlaufs und Therapieempfehlungen, in ■ Tab. 22.2 das Vererbungsrisiko und in ■ Tab. 22.3 die Risikostratifizierung der Schwangeren zusammengefasst.

22.3 Diagnostische Maßnahmen

Bei adolescenten Frauen mit bekannter Herzerkrankung sollte routinemäßig eine Beratung im Hinblick auf eine Schwangerschaft erfolgen. Frauen im gebärfähigen Alter mit Symptomen oder klinischen Befunden einer Herzerkrankung sollten regelmäßig kardiologisch untersucht werden.

Echokardiographie. Es bestehen keine Kontraindikationen zur Durchführung einer Echokardiographie während einer Schwangerschaft.

Magnetresonanztomographie. Für die MRT liegen erst wenige Erfahrungen vor, nach diesen lassen sich keine Hinweise auf Schädigung des Feten durch eine MRT erkennen.

Herzkatheteruntersuchungen. Herzkatheteruntersuchungen sind während der Schwangerschaft nur aus vitaler Indikation gerechtfertigt; denkbare Situationen sind eine Ballonvalvuloplastie, andere Katheterinterventionen oder eine Herzklappenoperation. Dabei muss zwingend auf eine ausreichende Abschirmung des Feten geachtet werden.

22.4 Erworbene Klappenfehler

Der Einfluss einer erworbenen Herzklappenerkrankung auf das mütterliche Risiko für ein bestimmtes Outcome ist in

■ **Tab. 22.3.** Risikostratifizierung bei Schwangeren mit angeborenen Herzfehlern (DGK 2008)

Hoch	Mittel	Niedrig
NYHA-Klasse III und IV Signifikante pulmonale Hypertonie Marfan-Syndrom mit weiter Aortenwurzel (>45 mm) Hochgradige (Re-)Stenosen im Bereich der Aorten- oder Pulmonalklappe oder im Aortenisthmus	Unkorrigierte zyanotische Vitien Großer Links-Rechts-Shunt Native Aortenisthmusstenose Aortenklappenstenose Kunstklappen Schwere Pulmonalstenose	Korrigierte Vitien ohne ventrikuläre Funktionsstörung Kleiner Links-rechts-Shunt Mitralklappenprolaps Bikuspide Aortenklappe ohne höhergradige Ektasie der ascendierenden Aorta Gering bis mittelgradige Pulmonalstenose Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz mit guter Ventrikelfunktion

Tab. 22.4. Einfluss einer erworbenen Herzklappenerkrankung (EHKE) auf das mütterliche Risiko der Schwangerschaft im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (Kontrolle). (Mod. nach Hameed et al. 2001)

Mütterliches Outcome	EHKE [%]	Kontrolle [%]	p
Herzinsuffizienz	38	0	<0,00001
Arrhythmien	15	0	0,002
Hospitalisierung	35	2	<0,0001
Mortalität	2	0	n.s.

n.s. nicht signifikant.

Tab. 22.5. Einfluss einer erworbenen Herzklappenerkrankung (EHKE) auf das fetale Risiko im Vergleich zu der einer gesunden Kontrollgruppe (Kontrolle). (Mod. nach Hameed et al. 2001)

Fetales Outcome	EHKE [%]	Kontrolle [%]	p
Vorzeitige Entbindung	23	6	0,03
Intrauterine Wachstumsverzögerung	21	0	<0,0001
Geringes Geburtsgewicht	2897+838 g	3366+515 g	0,0003
Totgeburt	3	0	n.s.

n.s. nicht signifikant.

Tab. 22.4 dargestellt. Das kindliche Risiko wird in Tab. 22.5 aufgeführt.

Eine Übersicht über mütterliche und neonatale Komplikationen bei erworbenen Klappenfehlern in Abhängigkeit von Typ und Schweregrad sowie den daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen findet sich in Tab. 22.6

22.4.1 Mitralstenose

Die Mitralstenose ist weltweit das häufigste rheumatische Vitium bei Frauen im schwangerschaftsfähigen Alter. Bei einer Klappenöffnungsfläche >1,5 cm² ohne Symptome wird die Schwangerschaft in der Regel gut toleriert. Sofern Symptome aufgrund eines Anstiegs der Herzfrequenz oder des venösen Rückstroms auftreten, können β -Rezeptorenblocker oder Verapamil und mit Vorsicht Diuretika gegeben werden.

Cave

Bei einer Klappenöffnungsfläche <1,5 cm² kann sich insbesondere in Verbindung mit einer Tachyarrhythmie auch bei Patientinnen, die vor der Schwangerschaft asymptomatisch waren, rasch ein Lungenödem entwickeln.

Tab. 22.6. Potenzielle mütterliche und neonatale Komplikationen bei erworbenen Klappenfehlern in Abhängigkeit vom Typ und Schweregrad (Bonow et al. 1998a,b; Elkayam u. Bitar 2005a,b; Lesniak-Sobelga et al. 2004; Hameed et al. 2001; Elkayam et al. 2005) und daraus resultierende Empfehlungen (nach DGK 2008)

Vitium	Schweregrad	NYHA-Klasse	Mütterliche Komplikationen	Neonatale Komplikationen ^a	Empfehlungen	Empfehlungsgrad, Evidenzlevel
Mitralinsuffizienz	Leicht	I–II	Selten, RS	Keine	Kontrolle, Medikation bei RS	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
	Mittel	I–II	RS, selten HI	Erhöht 1,2	Medikation bei RS und HI	Empfehlungsgrad IIa Evidenzgrad C
	Schwer	III–IV	Deutlich erhöht, HI, LÖ, RS, Endok	Erhöht 1,2,3,	Keine SS vor Operation	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
Mitralstenose	Leicht	I	Selten, RS, TE	Keine	Kontrolle, Medikation	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
	Mittel	II	Erhöht, RS, LÖ, TE, Endokarditis	Erhöht 1,2,3	Kontrolle, β -Rezeptorenblocker, Digitalis, Verapamil Bettruhe im 3. Trimenon, TE-Prophylaxe, Valvuloplastie vor/während SS	Empfehlungsgrad IIa Evidenzgrad C
	Schwer	II–IV	Stark erhöht RS, LÖ, Endokarditis	Erhöht 1,2,3	Keine SS vor Valvuloplastie, wenn SS Valvuloplastie, Bettruhe im 3. Trimenon	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
Aorteninsuffizienz	Leicht	I–II	Keine	Keine	Kontrolle	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
	Mittel	I–II	Selten RS, HI	1,2	Kontrolle, Medikation	Empfehlungsgrad IIa Evidenzgrad C
	Schwer	III–IV	Erhöht, HI, RS, Endokarditis	Erhöht	Keine SS vor Operation	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
Aortenstenose	Leicht	I	RS	Keine	Kontrolle	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C
	Mittel	II	Erhöht HI, RS	Erhöht 1,2,3	Kontrolle, Medikation	Empfehlungsgrad IIa Evidenzgrad C
	Schwer	III–IV	Stark erhöht HI, RS, PHT	Erhöht 1,2,3	Keine SS vor interventioneller Therapie (Valvuloplastie/Operation), wenn SS Bettruhe im 3. Trimenon	Empfehlungsgrad I Evidenzgrad C

SS Schwangerschaft, RS Rhythmusstörungen, HI Herzinsuffizienz, LÖ Lungenödem, TE Thromboembolien, PHT plötzlicher Herztod.

^a Neonatale Komplikationen: 1 intrauterine Wachstumsverzögerung, 2 reduziertes Geburtsgewicht, 3 Totgeburt.

Hier sollte möglichst vor einer Schwangerschaft z. B. in Form einer Ballonvalvuloplastie interveniert werden. Die Ballonvalvuloplastie kann auch während der Schwangerschaft mit niedriger Komplikationsrate durchgeführt werden. Bei starken Verkalkungen oder bedeutsamer Mitralsuffizienz kommt auch eine geschlossene Kommissurotomie infrage. Im Gegensatz zu diesen beiden Verfahren sind die Ergebnisse der offenen Kommissurotomie oder des Klappenersatzes weniger günstig, da die fetale Mortalitätsrate bei 10–30% liegt.

Die konservativen therapeutischen Bemühungen zielen auf eine Reduktion der Herzfrequenz und den Erhalt des Sinusrhythmus ab. Gegebenenfalls ist die Gabe von β -Rezeptorenblockern sinnvoll. Digoxin kann bei Schwangeren zur Frequenzkontrolle einer absoluten Arrhythmie angewendet werden.

22.4.2 Aortenklappenkrankungen

Aortenklappenstenose sind Erkrankungen des höheren Lebensalters und kommen nur selten während einer Schwangerschaft vor. Eine transkutane Valvuloplastie kommt infrage. Häufiger als die Aortenstenose ist eine Aorteninsuffizienz. Sie wird in der Regel gut toleriert, solange die LV-Funktion noch normal ist. Die Patientinnen sprechen gut auf Salzrestriktion, Diuretika- und Digitalisgabe an.

Cave

Die Verwendung von Diuretika in der Schwangerschaft ist immer sorgfältig zu kontrollieren, da höhere Dosierungen den uteroplazentalen Blutfluss vermindern können. ACE-Hemmer sollen nicht eingesetzt werden. Möglich ist ein vorsichtiger Einsatz von Nifedipin oder Hydralazin.

22.5 Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind selten; sie stellen jedoch die häufigsten kardialen mütterlichen Todesursachen in der Schwangerschaft dar (■ Tab. 22.7).

22.5.1 Peripartale Kardiomyopathie

Die peripartale Kardiomyopathie ist die häufigste Kardiomyopathie in der Schwangerschaft. Sie tritt bei vor der Schwangerschaft kardial unauffälligen Patientinnen auf und manifestiert sich nicht zur Zeit der größten hämodynamischen Belastung, sondern im letzten Schwangerschaftsmonat oder 1–5 Monate postpartal. Bei etwa der Hälfte der Patientinnen wird eine Remission innerhalb eines halben Jahres nach der Geburt beobachtet. Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt. Es liegen Hinweise vor, dass eine abnorme Immunantwort eine Rolle spielt. Häufig sind Autoantikörper gegen kardiale Proteine, entzündliche Mediatoren oder histologische Zeichen einer Myokarditis nachweisbar. Eine aktuelle Studie weist auf eine pathophysiologisch wichtige Rolle von Prolaktinspaltprodukten hin (Hilfiker-Kleiner et al. 2007). In kleineren Fallserien konnte Bromocriptin die Prognose entscheidend verbessern.

Risikofaktoren sind Mehrlingsschwangerschaften, mütterliches Alter >30 Jahre, vorangegangene Gestationshypertonie, Mehrfachgeburten, protrahierte Tokolyse mit β -adrenergen Agonisten, familiäre Belastung und, regional unterschiedlich, ethnische Zugehörigkeit. Eine familiäre Belastung für Kardiomyopathien oder eine vorbestehende Herzerkrankung spricht gegen die Diagnose. Der Nachweis der diastolischen Funktionsstörung erfolgt echokardiographisch. Zum Ausschluss sekundärer Kardiomyopathien bzw. zum Nachweis entzündlicher Veränderungen kann in Abhängigkeit vom Schweregrad der Funktionsstörung und bei Nichtansprechen auf eine konventionelle Therapie nach 1–2 Wochen die Indikation zur Endomyokardbiopsie gestellt werden.

22.5.2 Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

Eine Auswurfraction <40% ist ein Prädiktor eines erhöhten Risikos. Thromboembolien und Lungenembolien sind gefürchtete Komplikationen einer DCM. Kommt es bei DCM zu einer Schwangerschaft, gehören die Patientinnen zu einer Hochrisikogruppe und sollten engmaschig, ggf. stationär betreut werden. Indikationen zur Interruption werden kontrovers diskutiert.

■ Tab. 22.7. Kardiomyopathien in der Schwangerschaft

Einteilung	Form	Charakteristika
Primäre CM	Peripartale CM	Manifestationszeitpunkt peripartal, eingeschränkte systolische Funktion, Ventrikeldilatation
	DCM	Eingeschränkte systolische Funktion, Ventrikeldilatation; familiäre Disposition bei 20%
	HOCM	Ventrikelhypertrophie, familiäre Belastung bei ca. 75% der Betroffenen nachweisbar
	Restriktive CM	Sehr selten, restriktive Hämodynamik
Sekundäre CM	Myokarditis	Virusanamnese, Histologie
	Hypertensive CM	Hochdruckanamnese
	Ischämische CM	Grunderkrankung KHK
	CM bei Speicherkrankheiten	Grunderkrankung, Histologie
	CM bei Bindegeweserkrankungen	Grunderkrankung, Histologie
	HIV-assoziierte CM	Grunderkrankung

CM Kardiomyopathie, DCM dilatative Kardiomyopathie, HIV »human immunodeficiency virus, HOCM hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, KHK koronare Herzkrankheit.

22.5.3 Hypertrophe Kardiomyopathie

Insgesamt ist das HOCM-bedingte Mortalitätsrisiko in der Schwangerschaft zwar niedrig, aber höher als in der Allgemeinbevölkerung. Gefährdung besteht durch das Auftreten von Lungentauung oder Ödem, v. a. bei emotionalen und körperlichen Belastungen, am stärksten peripartal.

22.6 Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz in der Schwangerschaft

Bei postpartaler Manifestation gelten die Leitlinien der Herzinsuffizienztherapie. Für die Therapie während der Schwangerschaft müssen diese Leitlinien dagegen modifiziert werden, da einige zentrale Medikamente kontraindiziert sind.

- Eine engmaschige interdisziplinäre kardiologisch-gynäkologische Kontrolle und Anbindung sollten vorhanden sein. Bettruhe wird nicht grundsätzlich empfohlen.

ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker und Aldosteronantagonisten. ACE-Hemmer sind wegen möglicher Fetotoxizität kontraindiziert. Mögliche fetale Nebenwirkungen während der zweiten Schwangerschaftshälfte sind Schädigungen der Nierentubuli mit Folge eines Oligo- bzw. Anhydramnions, Wachstumsretardierung, Verknöcherungsstörungen des Schädels, Lungenhypoplasie und Kontrakturen der großen Gelenke sowie dialysepflichtige neonatale Niereninsuffizienz, Anämie und Tod. Für AT₁-Rezeptorblocker liegen vergleichbare fetale Schädigungen vor. Für Aldosteronantagonisten liegen bisher keine Hinweise auf teratogene Effekte bei Menschen vor, die Datenlage ist aber unzureichend. Daher sollte diese Substanzgruppe nicht eingesetzt werden.

Diuretika. Diuretika können zur Therapie der Herzinsuffizienz bei Stauungszeichen eingesetzt werden, auch wenn die Auslösung einer placentaren Minderperfusion möglich ist.

Hydralazin und Nitrate. Beide können zur Nachlastsenkung eingesetzt werden.

β-Rezeptorenblocker. Es sollen nur β₁-selektive Substanzen eingesetzt werden, um β₂-bedingte Nebenwirkungen wie Uterusrelaxation, periphere Vasodilatation oder verminderte Effizienz der Tokolyse zu vermeiden. Für Metoprolol liegen die größten Erfahrungen vor.

Positiv-inotrope Substanzen. Bei Bedarf können Dopamin und Dobutamin eingesetzt werden.

Digitalis. Bei Bedarf soll Digitalis zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern der Mutter eingesetzt werden. Die Blutspiegel sollten unter 0,8 µg/l liegen.

Antikoagulation. Bei Vorhofflimmern sollte eine Antikoagulation mit unfractioniertem oder niedermolekularem Heparin in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens und der individuellen Risikobeurteilung eingeleitet werden.

Leitung der Geburt. In den Fällen, in denen sich eine peripartale Kardiomyopathie vor dem regulären Geburtstermin manifestiert, ist in der Regel eine vaginale Geburt mit sorgfältigem hämodynamischen Monitoring möglich.

tiert, ist in der Regel eine vaginale Geburt mit sorgfältigem hämodynamischen Monitoring möglich.

Stillen. Es besteht keine generelle Kontraindikation. Bei ACE-Hemmern sollten jedoch nur jene mit ausreichender Erprobung in der Stillzeit (z. B. Benazepril, Captopril, Enalapril) angewendet werden. Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Aldosteronantagonisten sind aufgrund unzureichender Erfahrung zu meiden.

22.7 Arterielle Hypertonie in der Schwangerschaft

Definition

Hypertension während der Schwangerschaft: absoluter Wert $\geq 140/90$ mmHg.

Hypertensive Erkrankungen komplizieren ca. 15% aller Schwangerschaften und sind die häufigste Ursache von mütterlicher und fetaler Morbidität. Ungefähr ein Viertel der stationären Behandlungen von Schwangeren ist durch Hochdruckkomplikationen bedingt.

Klassifikation der Schwangerschaftshypertonie:

- chronische Hypertonie,
- Gestationshypertonie
- Präeklampsie (genuine Gestose)/Eklampsie
- Ppropfgestose (Präeklampsie bei vorbestehender Hypertonie oder Nierenerkrankung).

22.7.1 Chronische Hypertonie

Definition

Bekannte Hypertonie, Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, Auftreten vor der 20. Schwangerschaftswoche, Persistenz postpartum (bis 6 Wochen nach der Geburt).

Etwa 95% der Schwangerschaften bei chronischer Hypertonie verlaufen unkompliziert. Bei 3–5% treten Komplikationen auf. Die Tendenz ist aufgrund des höheren Alters der Schwangeren zunehmend.

22.7.2 Gestationshypertonie

Definition

Neu aufgetretene Hypertonie nach der 20. Schwangerschaftswoche, Fehlen von Proteinurie und Ödemen, postpartale Normalisierung des Blutdrucks.

Die Gestationshypertonie bedeutet nur ein geringes Risiko, daher besteht keine primäre Indikation für eine antihypertensive Therapie. Es sollte nach möglichen Ursachen wie einer Plazentationsstörung gefahndet werden. Engmaschige Kontrollen sind erforderlich, da etwa die Hälfte dieser Schwangeren eine Präeklampsie entwickelt.

22.7.3 Präeklampsie

Definition

Arterielle Hypertonie mit Proteinurie $>0,3$ g/24 h, Auftreten nach der 20. Schwangerschaftswoche, bevorzugt in der Erstschwangerschaft, evtl. Ödeme, evtl. Thrombozytopenie und erhöhte Leberwerte.

Die Präeklampsie ist reversibel und verschwindet meist innerhalb von 24–48 h postpartum. Selten kommt es zu einer postpartalen Präeklampsie bis zum 10. Tag nach der Entbindung. Risikofaktoren zur Entwicklung einer Präeklampsie sind in ► Übersicht 22.2 zusammengefasst.

Übersicht 22.2. Risikofaktoren zur Entwicklung einer Präeklampsie. (Rath 2005; James u. Nelson-Piercy 2004)

- Jungendliches oder fortgeschrittenes Alter der Mutter ($<16/>35$ Jahre)
- Erstgebärende
- Familiäre Prädisposition
- Hypertension in einer vorangehenden Gravidität
- Präeklampsie/Eklampsie in der vorausgegangenen Schwangerschaft
- Mehrlingsschwangerschaft
- Chronische Hypertonie
- Zustand nach Sterilitätstherapie
- Diabetes
- Erhöhte Insulinresistenz
- Erhöhter Body-Mass-Index
- Hyperkoagulabilität
- Nierenerkrankungen
- Alle Autoimmunerkrankungen, z. B.
 - Antiphospholipidsyndrom
 - Systemischer Lupus erythematoses
- Niedriger Sozialstatus

Die Präeklampsie manifestiert sich oft nur durch wenige Symptome bei der Mutter; bei 25% der Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1500 g) ist die Ursache eine Präeklampsie. Bei Verdacht auf Präeklampsie sollten neben Blutbild, Thrombozyten, Serumkreatininspiegel, quantitativer Proteinausscheidung auch Leberenzyme, LDH und Harnsäure bestimmt werden. Die Dopplersonographie der Aa. uterinae eignet sich zur Diagnostik einer uteroplazentalen Perfusionsstörung. Die Relevanz der Untersuchung besteht auch als Prädiktor einer drohenden Präeklampsie bzw. intrauterinen Wachstumsstörung.

- Klinisches Leitsymptom der Präeklampsie ist die Hypertonie.

22.7.4 Schwere Verlaufsform der Präeklampsie und Eklampsie

Bei der Eklampsie treten zusätzlich tonisch-klonische Krampfanfälle auf. Das sog. HELLP-Syndrom ist gekennzeichnet durch H: »hemolysis«, EL: »elevated liver enzymes« und LP: »low platelets«. Beim HELLP-Syndrom ist der Blutdruck nicht zwangsläufig

erhöht. Folgen eines unbehandelten HELLP-Syndroms sind DIC, zerebrale Blutung, Leberruptur und MOV.

Die Blutdruckerhöhung fällt meist im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung auf und wird häufig von der Mutter zunächst nicht bemerkt. Manchmal klagt die Patientin lediglich über vermehrte Wassereinlagerung, die jedoch auch physiologisch sein kann.

! Cave

Bei zunehmender generalisierter Ödemneigung, v. a. in der oberen Körperhälfte, ist immer Vorsicht geboten. Eine Gewichtszunahme von >2 kg/Woche ist pathologisch.

Gefahren für das Kind. Intrauterine Wachstumsretardierung, vorzeitige Plazentalösung, Frühgeburtlichkeit, im schlimmsten Fall intrauteriner Fruchttod.

Gefahren für die Mutter. Übergang in eine Eklampsie.

- Eine unbehandelte Hypertonie in der Schwangerschaft kann zu zerebrovaskulären Insulten, Linksherzversagen, Niereninsuffizienz und Retinopathie führen.

22.7.5 Therapie der Hypertonie während der Schwangerschaft

Die Empfehlungen zur Behandlung einer Schwangerschaftshypertonie basieren aufgrund fehlender Studiendaten ausschließlich auf Expertenempfehlungen (► Übersicht 22.3).

Übersicht 22.3. Indikation zur medikamentösen Therapie

- Schwere Hypertonie: $\geq 170/110$ mmHg
- Sekundäre Hypertonie
- Milde sowie moderate Hypertonie in Verbindung mit
 - Nachgewiesenen Endorganschäden
 - Alter der Mutter >40 Jahre
 - TIA/Schlaganfall in der Anamnese
 - Bekannten mikrovaskulären Erkrankungen
 - Vorausgegangenen Fehl- oder Totgeburt

Hypertensiver Notfall

Systolische Blutdruckwerte >170 mmHg oder diastolische Werte >110 mmHg stellen bei Schwangeren eine Indikation zur stationären Behandlung dar. Zur notfallmäßigen Blutdrucksenkung in der Schwangerschaft ist die i.v.-Gabe von 6,25 mg Dihydralazin oder 25 mg Urapidil geeignet (**Cave:** Monitoring). Initial kann auch 1 Kaps. Nifedipin gegeben werden.

Längerfristige Anwendung

α -Methyldopa. α -Methyldopa ist das einzige in der Schwangerschaft ausreichend untersuchte Antihypertensivum. Es sind keine fetalen oder neonatalen Nebenwirkungen bekannt. Potenzielle mütterliche Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Sedierung, Depression und Anstieg der Transaminasen sowie in seltenen Fällen hämolytische Anämie.

! Cave

Bei plötzlichem Absetzen von α -Methyldopa kann es zu einem krisenhaften Blutdruckanstieg kommen.

β_1 -selektive Rezeptorenblocker. Sie sind Mittel der zweiten Wahl. Es sollen nur β_1 -selektive Antagonisten (Metoprolol, Atenolol) eingesetzt werden, da die Blockade von β_2 -Rezeptoren uterustonierend wirken kann. Potenzielle Nebenwirkungen sind die Verstärkung einer intrauterinen Wachstumsretardierung und eine Hypotonie des Neugeborenen. Die Gabe von Kalziumantagonisten ist zur Behandlung der akuten therapierefraktären Hypertonie möglich. Verapamil wird bei tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen eingesetzt, größere Studien liegen allerdings nicht vor. Für hohe Dosen von Nifedipin und Diltiazem wurden im Tierexperiment teratogene Schäden beschrieben.

Hydralazin. Hydralazin kann während der gesamten Schwangerschaft eingesetzt werden, da keine negativen Effekte auf das Kind beobachtet wurden. Es wird jedoch v. a. zur i.v.-Behandlung der akuten schweren Hypertonie eingesetzt. Häufige Nebenwirkungen für die Mutter sind Kopfschmerzen, »flush«, Schwindel und Palpitationen.

In der Schwangerschaft nichtgeeignete Medikamente

Diuretika. Ihre Gabe in der Schwangerschaft wird kontrovers diskutiert. In einer Metaanalyse wurden keine Unterschiede bezüglich fetaler oder maternaler Nebenwirkungen bei Schwangeren unter diuretischer Therapie festgestellt (Collins et al. 1985). Sie sollten aber möglichst vermieden werden, da eine Verminderung des Plasmavolumens zu einer uteroplazentalen Durchblutungsstörung führen kann.

! Cave

Diuretika sind kontraindiziert, wenn bereits eine uteroplazentale Hypoperfusion oder eine fetale Wachstumsretardierung festgestellt wurde.

ACE-Hemmer, AT₁-Rezeptorblocker. Diese Medikamentenfamilien sind aufgrund teratogener Effekte nicht indiziert (► Abschn. 22.6).

Antihypertensive Therapie in der Stillzeit

α -Methyldopa. α -Methyldopa ist auch in der Stillzeit das Antihypertensivum der ersten Wahl. Zu berücksichtigen ist jedoch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer postnatalen Depression. Falls β -Rezeptorenblocker während der Stillzeit erforderlich sind, sollte Metoprolol wegen der geringeren Konzentration in der Muttermilch vorgezogen werden. In Einzelfällen sind Bradykardien bzw. Hypotension beim Säugling beschrieben.

Nifedipin. Es gehen höchstens 5% der Dosis in die Muttermilch über, von Nimodipin und Nitrendipin weniger als 1%, daher sind kindliche Nebenwirkungen kaum zu erwarten.

ACE-Hemmer. Von den untersuchten Stoffen Benazepril, Captopril und Enalapril finden sich nur geringe Konzentrationen in der Muttermilch. Erfahrungen in der Stillzeit haben bisher kein Risiko für den Säugling gezeigt, es liegen jedoch nur kleine Fallzahlen vor. In den ersten 4 Wochen nach der Geburt sollte v. a. bei Frühgeborenen auf Nierenfunktionsstörungen geachtet werden. Für AT₁-Rezeptorblocker ist die Datenlage unzureichend.

Diuretika. Sie gehen nur in geringer Dosis in die Muttermilch über und sind nicht im Blut der Neugeborenen nachweisbar. Dosis- und wirkstoffabhängig ist jedoch eine Verminderung der Milchproduktion theoretisch denkbar.

Fazit

Bei schwangeren Frauen ist eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks sowohl wegen mütterlicher als auch fetaler Komplikationen indiziert. Eine Blutdrucksenkung ist bei schwerer oder sekundärer Hypertonie sowie bei Hypertonie in Verbindung mit Risikofaktoren (■ Tab. 22.3) indiziert. Mittel der ersten Wahl ist α -Methyldopa. Bei neu aufgetretener Hypertonie in der Schwangerschaft oder Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsstörung ist eine Dopplersonographie der Aa. uterinae indiziert.

22.8 Koronare Herzkrankheit

Eine KHK ist bei Schwangeren sehr selten. Dennoch liegen einzelne Fallberichte über Myokardinfarkte während Schwangerschaft und Geburt vor. Bei akutem peripartalen Myokardinfarkt wird häufig ein normaler Koronarstatus nachgewiesen. In Einzelfallberichten sind Koronarverengungen, Thromboembolien, Koronardefäkationen und Spasmen (u. a. durch Bromocriptin, Oxitocin und Prostaglandine gefördert) beschrieben.

22.9 Herzrhythmusstörungen

22.9.1 Sinustachykardie

In der Schwangerschaft treten häufig Palpitationen auf, die zu meist auf eine Sinustachykardie zurückzuführen sind. Die Ruher Herzfrequenz ist bei den meisten Schwangeren um ca. 20% erhöht. Finden sich symptomatische supraventrikuläre oder vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen, kommt bei entsprechendem Leidensdruck die Gabe von Magnesium und/oder β_1 -selektiven Rezeptorenblockern infrage.

22.9.2 Atriale Tachykardien

Atriale Tachykardien sind während der Schwangerschaft ohne Vorliegen einer organischen Grunderkrankung sehr selten. Die Bedeutung einer Frequenzkontrolle liegt in der Vermeidung einer tachykardieinduzierten Kardiomyopathie. Eine elektrische Kardioversion wird von Mutter und Kind ohne Probleme vertragen, ist jedoch aufgrund der hohen Rezidivquote oft nicht von anhaltendem Erfolg. Zur Wirkung von Antiarrhythmika ■ Tab. 22.8.

22.9.3 Supraventrikuläre Tachykardien

AV-nodale Reentrytachykardien und Tachykardien bei akzessorischen Leitungsbahnen sind die häufigsten Rhythmusstörungen bei Frauen im gebärfähigen Alter. Die Tachykardieneigung scheint in der Schwangerschaft erhöht. Neben konservativen Maßnahmen wie Karotissinusmassage oder Valsalva-Manöver kann versucht werden, die Tachykardie durch Adenosinabgabe zu terminieren. Für eine Langzeittherapie kommen β_1 -selektive Rezeptorenblocker und Klasse-1C-Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Propafenon) infrage. Katheterablationen sollten vor einer Schwangerschaft durchgeführt und nur in Ausnahmefällen während der Schwangerschaft erwogen werden, dann unter Benutzung von elektroanatomischen Mapping-Systemen zur Reduktion der Durchleuchtungszeit.

Tab. 22.8. Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiko von Antiarrhythmika oder Medikamenten mit antiarrhythmischer Wirkung. (Mod. nach Page 1995)

Medikament	VW	FDA	PL-gängig	Terato-toxisch	Übertritt in MM	Fetales Risiko	NW	SS-Empf.
Chinidin	IA	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering	Thrombopenie, Torsade-de-pointes, Frühgeburt	++
Disopyramid	IA	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering ^b	Uteruskontraktion	+
Lidocain	IB	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering	Fetale Bradykardie, ZNS	++
Mexiletine	IB	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering ^b	Fetale Bradykardie	+
Flecainid	IC	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering ^b	Nicht bekannt	+
Propafenon	IC	C	Ja	Nein	Unbekannt	Gering ^b	Nicht bekannt	++
Propranolol	II	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering	Wachstumsverzögerung, Bradykardie, Hypoglykämie, Apnoe	++
Metoprolol	II	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering	β-Blocker-Effekt	++
Atenolol	II		Ja	Nein	Ja	Gering	β-Blocker-Effekt	++
Sotalol	III	B	Ja	Nein	Ja ^a	Gering ^b	β-Blocker-Effekt, Torsade-de-pointes	+
Amiodaron	III	D	Ja	Ja	Ja	Bedeutsam	Hypothyreose, Wachstumsverzögerung, Frühgeburt, Bradykardie	-
Verapamil	IV	C	Ja	Nein	Ja ^a	Mäßig	Bradykardie, AV-Block, Hypotension	+
Diltiazem	IV	C	Nein	Unbekannt	Ja ^a	Mäßig ^b	Nicht bekannt	+
Digoxin	-	C	Ja	Nein	Ja ^a	Gering	Niedriges Geburtsgewicht, Blutspiegelkontrolle	++
Adenosin	-	C	Nein	Nein	Unbekannt	Gering ^b	Nicht bekannt	++

+ akzeptabel, ++ empfohlen, - nicht empfohlen.

FDA Food-and-Drug-Administration-Klassifikation: B kein Risiko erkennbar; C Studien fehlen, Risiko kann nicht ausgeschlossen werden; D ein Risiko besteht.

VW Vaughan-Williams-Klassifikation, PL Plazenta, MM Muttermilch, NW Nebenwirkungen, SS Schwangerschaft.

^a Die American Academy of Pediatrics hält bei der Behandlung der Mutter mit diesem Medikament Stillen für möglich.

^b Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

22.9.4 Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Vorhofflimmern/Vorhofflattern ist während der Schwangerschaft ohne Vorliegen einer kardialen Grunderkrankung sehr selten. Bei hämodynamischer Instabilität sollte unmittelbar eine elektrische Kardioversion erfolgen. Zur Frequenzkontrolle kommen Digoxin, β-Rezeptorenblocker und ggf. Verapamil infrage.

22.9.5 Ventrikuläre Tachykardien

Ventrikuläre Tachykardien während der Schwangerschaft sind ohne Vorliegen einer organischen Grunderkrankung sehr selten. Bei herzgesunden Patientinnen sind rechtsventrikuläre Ausflusstrakttachykardien die häufigste Tachykardieform, die gut mit β-Rezeptorenblockern behandelbar ist.

22.9.6 Long-QT-Syndrom

Bei Patientinnen mit angeborenem Long-QT-Syndrom nehmen die Tachykardieereignisse in der postpartalen Phase zu, während der Schwangerschaft scheint dagegen die erhöhte Herzfrequenz protektiv zu wirken. Die elektrische Kardioversion steht zur Akuttherapie, β-Rezeptorenblocker für eine Langzeittherapie zur

Verfügung. In Abhängigkeit von der Präsentation ist die Implantation eines ICD indiziert.

22.9.7 Bradykarde Herzrhythmusstörungen

Eine Schrittmacherimplantation wird von Mutter und Kind ohne Probleme vertragen. Während der Implantation ist streng auf eine Minimierung der Strahlenbelastung zu achten.

22.10 Thromboembolieprophylaxe und Antikoagulation in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft induziert eine Reihe hämostaseologischer Veränderungen: vermehrte Bildung von Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen, verstärkte Thrombozytenaggregabilität, verminderte Fibrinolyse. Die mechanische Obstruktion durch den Uterus vermindert den venösen Rückstrom und erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien. Die Hyperkoagulabilität ist mit einem generell erhöhten Thromboembolierisiko verbunden. Hiervon sind insbesondere diejenigen Patientinnen betroffen, die bereits außerhalb der Schwangerschaft ein erhöhtes Thromboserisiko aufweisen.

Die in ► Übersicht 22.4 aufgeführten Indikationen zur Antikoagulation stellen Klasse-IC-Indikationen dar.

Übersicht 22.4. Indikation zur Antikoagulation während der Schwangerschaft

- Mechanische Herzklappenprothesen
- Herzklappenerkrankungen und frühere Embolien
- Valvuläres Vorhofflimmern
- Nichtvalvuläres Vorhofflimmern und bedeutsame Risikofaktoren
- Venöse Thrombosen und Lungenembolien
- Stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion

22.10.1 Orale Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp sind plazentagängig und mit dem Risiko einer Embryopathie verbunden. Die Cumarinembryopathie wird vermutlich durch eine Vitamin-K-Mangel induzierte Störung der Knorpelentwicklung und eine Inferenz mit dem Kalziummetabolismus verursacht. Der Effekt ist dosisabhängig. Es gibt Hinweise, dass das Risiko möglicherweise erst ab der 8. Schwangerschaftswoche besteht.

22.10.2 Heparin

Unfraktionierte und niedermolekulare Heparine sind nicht plazentagängig und verursachen keine Embryopathie. Mütterliche Osteoporose und Thrombozytopenien treten bei unfraktioniertem Heparin selten und bei niedermolekularem Heparin sehr selten auf. Eine retroplazentare Blutung kann eine Ursache für Früh- oder Totgeburt sein. Aufgrund der Bioverfügbarkeit sind niedermolekulare Heparine überlegen.

Insgesamt ist die Studienlage extrem dürrtig. Bei vielen Patientinnen werden niedermolekulare Heparine außerhalb der Zulassung eingesetzt (z. B. bei mechanischen Klappenprothesen); hierüber müssen die Patientinnen informiert werden.

! Cave

Die längere Halbwertszeit der niedermolekularen Heparine ist für die Langzeitbehandlung von Vorteil, stellt jedoch bei Eintritt der Wehen ein Problem dar.

Deshalb sollen niedermolekulare Heparine 18–14 h vor einer elektiven Entbindung abgesetzt und durch unfraktioniertes Heparin ersetzt werden. Einen weiteren Nachteil der niedermolekularen Heparine stellt die eingeschränkte Reversibilität durch Protamin dar.

Ein weiteres Problem der niedermolekularen Heparine während der Schwangerschaft liegt in dem zunehmenden Dosisbedarf.

- Zusätzlich zur gewichtsadjustierten 2-mal täglichen Gabe muss in 1- bis 2-wöchigen Abständen die Anti-Faktor-Xa-Aktivität bestimmt werden.

Diese sollte 4 h nach Gabe bei $\geq 1,0$ U/ml liegen; die Talspiegel sollten zwischen 0,6 und 0,7 U/ml betragen.

22.10.3 Antikoagulation bei mechanischen Klappenprothesen

Hier handelt es sich um ein schwieriges therapeutisches Problem; es ist jedoch nicht mehr gerechtfertigt, Patientinnen mit Klappenprothesen generell von einer Schwangerschaft abzuraten. Die Gabe von unfraktioniertem Heparin während der gesamten Schwangerschaft ist mit einer hohen Thromboserate der mechanischen Klappen verbunden und sollte deshalb nicht mehr angewandt werden. Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin in voller Dosierung während der gesamten Schwangerschaft ist mit einer hohen mütterlichen Komplikationsrate verbunden, ohne dass die fetale Prognose günstig beeinflusst wird. Die DGK empfiehlt daher eine orale Antikoagulation während der Schwangerschaft für Patientinnen mit mechanischen Herzklappenprothesen. Dies kommt nur für solche Patientinnen infrage, deren Dosisbedarf niedrig (<3 mg/Tag) ist, um den therapeutischen INR-Wert zu erreichen (bei mechanischem prothetischen Aortenklappenersatz Ziel-INR 2,5, bei mechanischem Mitralklappenersatz Ziel-INR 3,0). Dieses Vorgehen beinhaltet das Risiko einer Embryopathie. Es kann erwogen werden, während der ersten 12 Schwangerschaftswochen und nach der 36. Schwangerschaftswoche auf Heparin umzustellen.

! Cave

Eine vaginale Entbindung sollte unter therapeutischer oraler Antikoagulation vermieden werden, um eine intrakranielle fetale Blutung zu vermeiden.

Bei einer Heparintherapie ist eine sorgfältige Kontrolle der aPTT- bzw. Anti-Faktor-Xa-Bestimmung erforderlich.

22.10.4 Antikoagulation bei Vorhofflimmern, tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien

Während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für tiefe Beinvenenthrombosen aufgrund des erhöhten Venendrucks und der Hyperkoagulabilität. Damit ist auch das Lungenembolierisiko erhöht. Zur Verminderung des postpartal erhöhten Phlebothromboserisikos sind intensive physiotherapeutische Maßnahmen, obligates Tragen der Kompressionsstrümpfe und eine frühzeitige Mobilisierung erforderlich. Nichtrandomisierte Studien zeigen, dass niedermolekulare Heparine bei diesen Indikationen als therapeutische Alternative zur oralen Antikoagulation während der Schwangerschaft gegeben werden können. Selbstverständlich sind auch hier die Anti-Faktor-Xa-Kontrolle und die präpartale Umstellung auf unfraktionierte Heparine.

22.10.5 Stillperiode

Heparine gehen nicht in die Muttermilch über. Orale Antikoagulanzen werden in geringen Mengen und als inaktive Metaboliten in der Muttermilch ausgeschieden und stellen ebenfalls keine Kontraindikation dar. Die Prothrombinzeit wird bei gesunden Kindern nicht verlängert.

Literatur

Wichtiger Hinweis

Ausführliche Informationen und ein großes Literaturverzeichnis bietet die Leitlinie »Herzerkrankungen in der Schwangerschaft« der DGK aus dem Jahr 2008, Regitz-Zagrosek et al., http://leitlinien.dgk.org/images/pdf/leitlinien_volltext/2008-05_herzerkrankung-schwangerschaft.pdf

- Bonow RO, Carabello B, Leon AC de et al. (1998a) ACC/AHA guidelines for the management of Patientins with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patientins With Valvular Heart Disease). *J Heart Valve Dis* 7: 672–707
- Bonow RO, Carabello B, Leon AC de Jr et al. (1998b) Guidelines for the management of Patientins with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patientins with Valvular Heart Disease). *Circulation* 98: 1949–1984
- Collins R, Yusuf S, Peto R (1985) Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 290: 17–23
- Deanfield J, Thaulow E, Warnes C et al. (2003) Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 24: 1035–1084
- Elkayam U, Bitar F (2005a) Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 46: 223–230
- Elkayam U, Bitar F (2005b) Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 46: 403–410
- Elkayam U, Akhter MW, Singh H et al. (2005) Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 111: 2050–2055
- Grewal J, Siu SC, Ross HR et al. (2010) Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 55: 45–52
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP et al. (2001) The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 37: 893–899
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E et al. (2007) A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128: 589–600
- Holder SE (1997) Genetic counseling. In: Oakley C (ed) *Heart disease in pregnancy*. BMJ, London, pp 401–411
- James PR, Nelson-Piercy C (2004) Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 90: 1499–1504
- Lesniak-Sobelga A, Tracz W, Kost Kiewicz M et al. (2004) Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases – maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 94: 15–23
- Page RL (1995) Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 130: 871–876
- Rath W (2005) Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. In: Friese RU (Hrsg) *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Thieme, Stuttgart
- Siu SC, Sermer M, Colman JM et al. (2001) Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104: 515–521
- Siu SC, Colman JM, Sorensen S et al. (2002) Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 105: 2179–2184
- Weiss BM, Hess OM (2000) Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 21: 104–115

Das Herz im Alter

M. Kindermann, M. Böhm

23.1 Alterungsprozess und körperliche Leistungsfähigkeit – 481

23.2 Morphologische und funktionelle Veränderungen von Herz, Gefäßen und Skelettmuskulatur – 482

23.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Alter – 486

23.3.1 Koronare Herzkrankheit (KHK) – 486

23.3.2 Akutes Koronarsyndrom – 486

23.3.3 Arrhythmien – 486

23.3.4 Herzklappenerkrankungen – 487

23.3.5 Arterielle Hypertonie – 487

23.3.6 Herzinsuffizienz – 488

23.3.7 Risikofaktorenkontrolle – 489

23.4 Das Altersherz als Krankheitsbegriff – 489

Literatur – 490



Der Alterungsprozess eines Organismus ist ein komplexer Vorgang, der von genetischen, metabolischen, hormonalen, immunologischen und strukturellen Gegebenheiten abhängt. Die Erkrankung eines älteren Menschen kann dementsprechend durch den physiologischen Alterungsprozess, aber auch durch intermittierende Noxen, d. h. Erkrankungen im jüngeren Lebensalter, Lebensgewohnheiten oder exogen toxische Ursachen bedingt oder zumindest stark beeinflusst sein.

23.1 Alterungsprozess und körperliche Leistungsfähigkeit

Da die exogenen Noxen, die auf einen alternden Organismus einwirken, im höheren Lebensalter additiv zunehmen, ist es ein grundsätzliches Problem, den physiologischen Alterungsprozess von krankheitsbedingten Veränderungen zu unterscheiden.

Eine Schwierigkeit ist, dass die Veränderungen am »physiologisch« gealterten Herzen beim Menschen nur zu untersuchen sind, wenn man gesunde, also beschwerdefreie ältere Individuen im Vergleich zu jungen Kontrollgruppen betrachtet. Oft ist nicht auszuschließen, dass es sich bei den Veränderungen des alternden Herzens um beginnende Zustände einer Erkrankung handelt, die eben doch durch Umwelteinflüsse und Krankheitsnoxen bedingt sind. Die experimentelle Kardiogerontologie hat aus diesem Grund vielfach Tierexperimente herangezogen, um zelluläre Veränderungen zu charakterisieren. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass Speziesunterschiede einen wichtigen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse haben können.

Die körperliche Leistungsfähigkeit nimmt mit steigendem Lebensalter deutlich ab. Die Laufgeschwindigkeit bei den Weltrekorden im 100- und 10.000-m-Lauf bei Männern und Frauen im Alter von weniger als 20 Jahren im Vergleich zu höheren Altersgruppen bis hin zum Alter von 90 Jahren ist in **Abb. 23.1** dargestellt (Morley 2000). Es wird deutlich, dass sich die Laufgeschwindigkeiten jeweils etwa halbieren, wobei der Rückgang pro Lebensjahr bei dem von der Schnellkraft bestimmten 100-m-Lauf etwas ausgeprägter ist als beim 10.000-m-Lauf, der von der Ausdauerleistungsfähigkeit bestimmt wird.

Die grundsätzliche Frage ist nun, ob die Leistungsabnahme im Alter durch eine spezifische Alterung der Organe bedingt ist

oder ob Begleiterkrankungen die Belastbarkeit beeinträchtigen. Bei den Personen, die Rekorde leisten können, handelt es sich um subjektiv gesunde Menschen. Bemerkenswert ist, dass die körperliche Leistungsfähigkeit bis in das hohe Lebensalter hinein trainierbar ist. Obwohl aerobe Ausdauer (**Abb. 23.2**) wie Muskelkraft (**Abb. 23.3**) auch bei sportlich aktiven Menschen einer altersabhängigen Abnahme unterliegen, kann durch körperliches Training die Leistung nicht nur im Vergleich zum inaktiven Altersgenossen verbessert werden. Grundsätzlich ist im höheren Lebensalter eine trainingsinduzierte Verbesserung möglich, die zu einem Leistungsniveau führt, das dem eines 30 Jahre jüngeren, inaktiven Individuums entspricht. Diese Befunde sprechen dafür, dass es unabhängig von Erkrankungen altersspezifische Veränderungen gibt, die zur Abnahme der Leistungsfähigkeit führen und die zumindest partiell durch körperliches Training günstig zu beeinflussen sind.

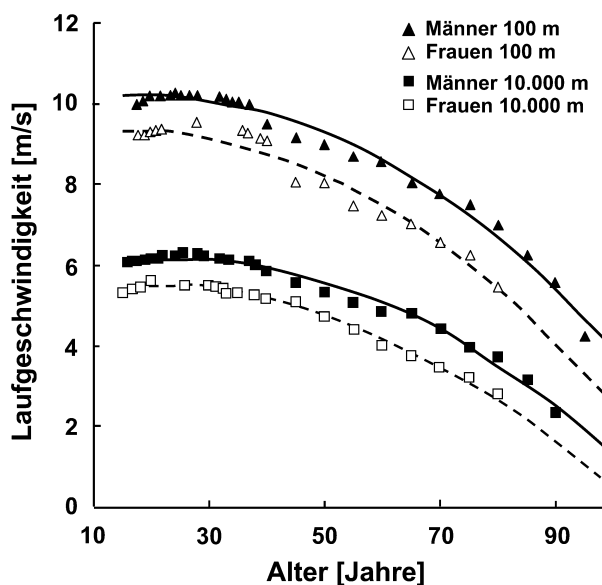
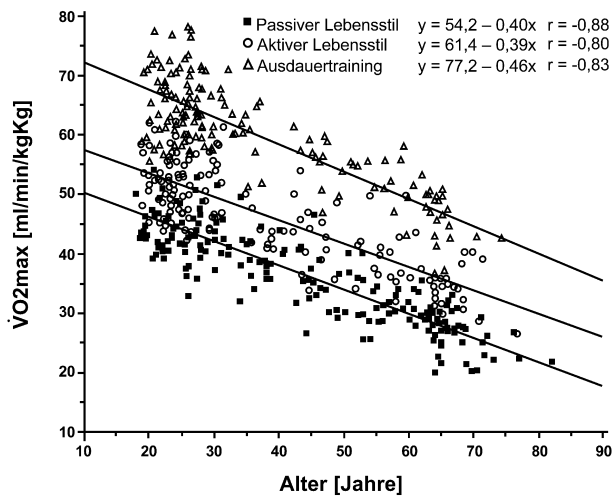
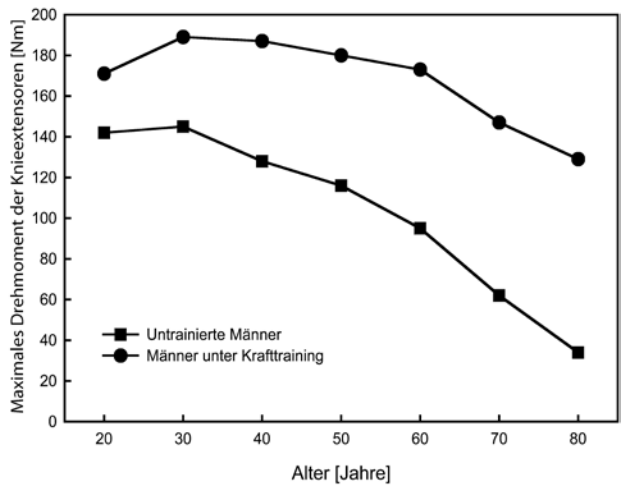


Abb. 23.1. Altersabhängigkeit der Laufgeschwindigkeit bei den Weltrekorden über 100 und 10.000 m der Frauen und Männer. Der dem Alter zuzuschreibende Rückgang der Laufgeschwindigkeit bei Männern beträgt etwa 0,06 m/s pro Lebensjahr über die 100-m-Strecke und 0,05 m/s pro Lebensjahr über die 10.000 m. (Mod. nach Morley 2000)



■ **Abb. 23.2.** Abhängigkeit der maximalen Sauerstoffaufnahme vom Alter und der Intensität körperlicher Aktivität (mod. nach Wilson u. Tanaka 2000). »Aktiver Lebensstil« und Ausdauertraining verschieben den altersbedingten Abfall der aeroben Kapazität hin zu höheren Sauerstoffaufnahmen. Im Vergleich mit passiven Menschen haben Ausdauertrainierte im Alter von 65 Jahren eine 68% höhere, Menschen mit »aktivem Lebensstil« noch eine 28% höhere maximale Sauerstoffaufnahme. (Mod. nach Wilson u. Tanaka 2000)



■ **Abb. 23.3.** Abhängigkeit der maximalen dynamischen Kraft (gemessen als Drehmoment) der Knieextensoren von Alter und Trainingszustand (mod. nach Spirduso et al. 2005). Deutlicher altersabhängiger Kraftverlust jenseits des 40. Lebensjahres. Krafttraining erlaubt allerdings prinzipiell einem Großvater die Entwicklung einer größeren Muskelkraft als seinem nicht trainierenden Enkel. (Mod. nach Spirduso et al. 2005)

23.2 Morphologische und funktionelle Veränderungen von Herz, Gefäßen und Skelettmuskulatur

Die altersbedingten morphologischen, ultrastrukturellen, biochemischen und funktionellen Veränderungen des Herzens, der Blutgefäße und der Skelettmuskulatur sind in ■ Tab. 23.1, ■ Tab. 23.2 und ■ Tab. 23.3 zusammengefasst. Sie sind die Grundlage der Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Lebensalter.

Die altersbedingte Abnahme der aeroben Ausdauer, die am besten über die spirometrische Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme quantifiziert wird, ist in erster Linie auf kardiozirkulatorische und in zweiter Linie auf skelettmuskuläre Veränderungen zurückzuführen (■ Abb. 23.4). Die maximale Sauerstoffaufnahme ergibt sich als Produkt aus dem maximalen Herzzeitvolumen und der maximalen Sauerstoffausschöpfung (arteriovenöse O_2 -Differenz) der peripheren Organe, die bei körperlicher Belastung durch die Sauerstoffextraktion der Skelettmuskulatur bestimmt wird. Beim älteren Menschen sind beide Faktoren erniedrigt. Das maximale Herzzeitvolumen nimmt ab, da die maximale Herzfrequenz (HF_{max}) entsprechend der Formel $HF_{max} = 220 - \text{Lebensalter}$ altersproportional zurückgeht, aber auch weil das maximale Herzschlagvolumen geringer ist als beim jüngeren Menschen. Wahrscheinlich sind die Reduktion von Schrittmacherzellen und L-Typ-Kalziumkanälen im Sinusknoten sowie die gestörte β -adrenerge Signaltransduktion (■ Tab. 23.1) für die altersabhängige Reduktion der maximalen Herzfrequenz verantwortlich. Die Desensitivierung des Ventrikelmyokards gegenüber der stimulierenden Wirkung endogener Katecholamine erklärt zumindest teilweise die Abnahme des maximalen Schlagvolumens im Alter.

Eine weitere Ursache ist die erhöhte arterielle Impedanz infolge der verminderten Gefäßelastizität (■ Tab. 23.2). Diese

Nachlasterhöhung bedingt eine kompensatorische Herzhypertrophie: so nimmt vom 30. bis zum 80. Lebensjahr das Herzgewicht des Mannes um etwa 50 g zu. Trotz einer Reduktion der Myozytenzahl im alternden Herzen gibt es also keine »Altersatrophie« des menschlichen Herzens. Auch von einer generellen Herzfibrose kann trotz einer Zunahme des Kollagengehaltes keine Rede sein.

Der Rückgang der maximalen Sauerstoffextraktion in der Skelettmuskulatur des alternden Menschen wird mit einer Abnahme der Kapillardichte, des Myoglobingehaltes und Mitochondrienvolumens sowie mit einer verringerten Aktivität oxidativer Enzyme erklärt (■ Tab. 23.3). Hierdurch verringern sich das muskuläre Sauerstoffangebot und die O_2 -Utilisationsfähigkeit der Skelettmuskelfasern.

Die in der klinischen Kardiologie verwendeten Parameter der linksventrikulären Pumpfunktion wie die fraktionelle Verkürzung oder die Ejektionsfraktion sind auch im Alter **nicht** erniedrigt. Diese Parameter messen jedoch in erster Linie die radiäre systolische Funktion. Neuere Untersuchungen weisen eine altersabhängige Reduktion der Geschwindigkeit der Längsachsenverkürzung nach (Nikitin et al. 2005). Regelhaft kommt es im Alter zu einer Beeinträchtigung der diastolischen Funktion, die sich in einer verlangsamt und verminderten frühdiastolischen Ventrikel-füllung ausdrückt und durch eine verstärkte atriale Füllung kompensiert wird (■ Abb. 23.5). Die Abnahme von Relaxationsgeschwindigkeit und Compliance des älteren Herzens geht mit einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruckes einher (Van de Veire et al. 2006), der allerdings in Abwesenheit sonstiger Erkrankungen und bei funktionierender Kompensation durch eine effektive und zeitgerecht einsetzende Vorhofkontraktion noch im oberen Normbereich liegt.

Fällt dieser Kompensationsmechanismus allerdings aus (z. B. beim Vorhofflimmern) oder wird er überfordert (z. B. bei hypertensiver Krise), kann der linksventrikuläre Füllungsdruck deut-

Tab. 23.1. Altersbedingte Veränderungen des Herzens. (Zusammengestellt aus Arbab-Zadeh et al. 2004; Iemitsu et al. 2006; Jones et al. 2007; Lakatta u. Sollot 2002; Lakatta u. Levy 2003a,b; Lakatta 2003)

Morphologie	Hypertrophie (Wanddicke ↑, Kardiomyozytenvolumen ↑) Größe des linken Vorhofs ↑ Myozytenzahl ↓ Kapillardichte ↓, Verhältnis Kapillaren zu Myozyten ↓ Anzahl und Dicke von Typ-I-Kollagenfasern ↑, Kollagenquervernetzung ↑ Amyloid- und Lipofuszinlagerungen Anzahl der Schrittmacherzellen im SA-Knoten ↓
Elektromechanische Kopplung	Aktionspotenzialdauer ↑ QT-Intervall ↑ Geschwindigkeit der diastolischen sarkoplasmatischen Ca^{2+} -Sequestrierung ↓ Maximale diastolische sarkoplasmatische Ca^{2+} -Sequestrierung ↓ Dauer des zytosolischen Ca^{2+} -Transienten ↑ Gefahr der Ca^{2+} -Überladung durch Neurotransmitter, postischämische Reperfusion oder oxidativen Stress
Kontraktions-Relaxations-Füllungs-Eigenschaften	Kontraktionsgeschwindigkeit ↓, Kontraktionskraft = Kontraktionsdauer ↑ Relaxationsgeschwindigkeit ↓ Myozytensteifigkeit ↑ Ventrikuläre Compliance ↓ Frequenzinotropie (Bowditch-Effekt) ↓, Frequenzlusitropie ↓
Autonome Regulation der kardiovaskulären Funktion	Sympathikotonus ↑, Parasympathikotonus ↓ Baroreflexsensitivität ↓, Herzfrequenzvariabilität ↓ PlasmanoradrenalinKonzentration ↑ Gesamte und kardiale Noradrenalinausschüttung ↑ Verminderte Wiederaufnahme von Noradrenalin in präsynaptische Speicher ↓ Noradrenalinstimulierbare Kontraktilität ↓ Atriale M_2 -Rezeptordichte und -funktion ↓ Desensitivierung der β_1 -adrenergen Signaltransduktion: β_1 -AR-Dichte ↓ Aktivität der katalytischen Einheit der Adenylatzyklase ↓ G_s ↓, G_i ↑
Biochemische Befunde	$I_{Ca^{2+}-L}$ -Inaktivierung verzögert, I_{T_o} -Dichte ↓, Na^+Ca^+X ↑ SERCA2a ↓ Anzahl der $I_{Ca^{2+}-L}$ -Kanäle im Sinusknoten ↓ MHC Isoform V1 (α -MHC) ↓, MHC Isoform V3 (β -MHC) ↑ AGE-Gehalt ↑, Hydroxiplingehalt ↑ Mitochondriale ROS-Produktion ↑, mitochondriale Dysfunktion ↑ ω -3-Fettsäuren-Konzentration in der Myozytenmembran ↓, Membranlipidperoxidation ↑ VEGF ↓ Akt-Phosphorylierung ↓ eNOS ↓ ACE ↑, Angiotensin II ↑ Natriuretische Peptide ↑

↑ Zunahme; ↓ Abnahme; = keine Änderung. SA-Knoten sinuatrialer Knoten; M_2 -Rezeptoren Muskarin-Typ-II-Rezeptoren; β -AR β -Adrenozeptor; G_s stimulierendes G-Protein; G_i inhibierendes G-Protein; $I_{Ca^{2+}-L}$ L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle. I_{T_o} Kanäle für den transienten K^+ -Auswärtsstrom; Na^+Ca^+X Na^+/Ca^{2+} -Austauscher; SERCA2a sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase; MHC Myosinschwermere; AGE »advanced glycation endproducts«; ROS reaktive Sauerstoffspezies; VEGF »vascular endothelial growth factor«; Akt Proteinkinase B; eNOS endotheliale NO-Synthase; ACE »angiotensin converting enzyme«.

Tab. 23.2. Altersbedingte vaskuläre Veränderungen. (Zusammengestellt aus Lakatta u. Sollot 2002; Lakatta u. Levy 2003a,b; Lakatta 2003)

Intima Dicke ↑ (Glatte Muskelzellen ↑, Matrix ↑) TGF- β ↑, MMP II ↑, Adhäsionsmoleküle ↑ ACE ↑, Angiotensin II ↑	Media Dicke ↑ Glatte Muskelzellen: Dicke ↑, Anzahl ↓
Matrix Kollagengehalt ↑ Kollagenvernetzung ↑, AGE-Gehalt ↑, Fibronectin ↑, Glykosaminoglykane ↑, Elastin ↓ (Kalzifikation, Fragmentierung)	
Funktion	
Endotheliale Dysfunktion NO ↓, Superoxid ↑, Peroxynitrit ↑ Adhäsionsmoleküle ↑ Permeabilität ↑ VEGF ↓, Angiogenese ↓	Abnahme der arteriellen Dehnbarkeit → Pulswellengeschwindigkeit ↑ → Pulsamplitude ↑ → Arterielle Impedanz ↑ → LV-Wandspannung ↑
Atheroskleroseanfälligkeit bei lipidreicher Diät Gesteigerte Reaktion auf Gefäßverletzung	

↑ Zunahme; ↓ Abnahme; TGF »transforming growth factor«; MMP II »matrix metalloproteinase II«; ACE »angiotensin converting enzyme«; AGE »advanced glycation endproducts«; VEGF »vascular endothelial growth factor«.

Tab. 23.3. Altersbedingte Veränderungen der Skelettmuskulatur. (Zusammengestellt aus Spirduso et al. 2005)

Gesamtmuskelmasse ↓ (Sarkopenie)
Anzahl der schnellzuckenden Typ-II-Muskelfasern ↓
Dicke der schnellzuckenden Typ-II-Muskelfasern ↓
Fettanteil ↑
Anzahl der motorischen Einheiten ↓
Anzahl der Muskelfasern pro Einheit ↑
Muskelkapillarisation ↓
Oxidative Enzymkapazität ↓
Myoglobingehalt ↓
Belastungsinduzierte Vasodilatation ↓
Maximale glykolytische Flussrate ↓
Glykogenresyntheserate ↓
Maximalkraft ↓
Schnellkraft ↓
Kraftausdauer ↓
Kraftentwicklung pro Muskelquerschnittsfläche ↓ (»Muskelqualität« ↓)
Verzögerte Erholung

↑ Zunahme; ↓ Abnahme.

lich ansteigen. Es manifestiert sich eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFNEF), die sich zuerst als Belastungsdyspnoe bemerkbar macht.

- Ein charakteristisches Merkmal des alternden Herzens ist die Verlangsamung der zellulären Ca^{2+} -Transportprozesse (Tab. 23.1).

Folge davon ist die verminderte Resistenz gegenüber Noxen, die zu einer zyttoplasmatischen Ca^{2+} -Überladung führen. Mögliche

Trigger sind Neurotransmitter, oxidativer Stress oder die post-ischämische Reperfusion. Eine Ca^{2+} -Überladung wiederum kann zu diastolischen Nachdepolarisationen und Tachyarrhythmien führen. Ca^{2+} -Überladung und die erhöhte Konzentration reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) sind die Hauptmechanismen des Reperfusionsschadens nach einer protrahierten Myokardischämie. Kurze Ischämieepisodes vor einer anhaltenden Myokardischämie haben normalerweise einen protektiven Effekt und verringern den Reperfusionsschaden. Ein klinisches Beispiel ist die Verringerung der Myokardinfarktgröße, wenn dem Infarkt eine Präinfarktangina vorausging. Tierexperimentell ist belegt (Abete et al. 2000), dass dieser endogene Protektionsmechanismus beim älteren Herzen nicht mehr funktioniert. Bemerkenswerterweise kann im Tierexperiment der protektive Effekt der ischämischen Präkonditionierung durch körperliches Training oder Kalorienrestriktion teilweise wiederhergestellt werden. Eine Kombination beider Maßnahmen, Kalorienrestriktion und körperliches Training, führt bei alten Rattenherzen zu einer kompletten Restitution des protektiven Effektes der ischämischen Präkonditionierung (Abb. 23.6 a-c).

Überwiegend tierexperimentelle Daten belegen eine ganze Reihe weiterer günstiger Effekte körperlicher Aktivität auf das strukturelle und molekulare Remodeling des alternden Herzkreislauf-Systems. Eine Übersicht gibt die Tab. 23.4.

- Beim Herzen kommt es im Alter zu einer normotensiven Myokardhypertrophie auf zellulärer Ebene. Die klinisch gebräuchlichen Messwerte der systolischen Ventrikelfunktion liegen im Normbereich. Eine Verlangsamung der frühdiastolischen Relaxation ist im Alter physiologisch.

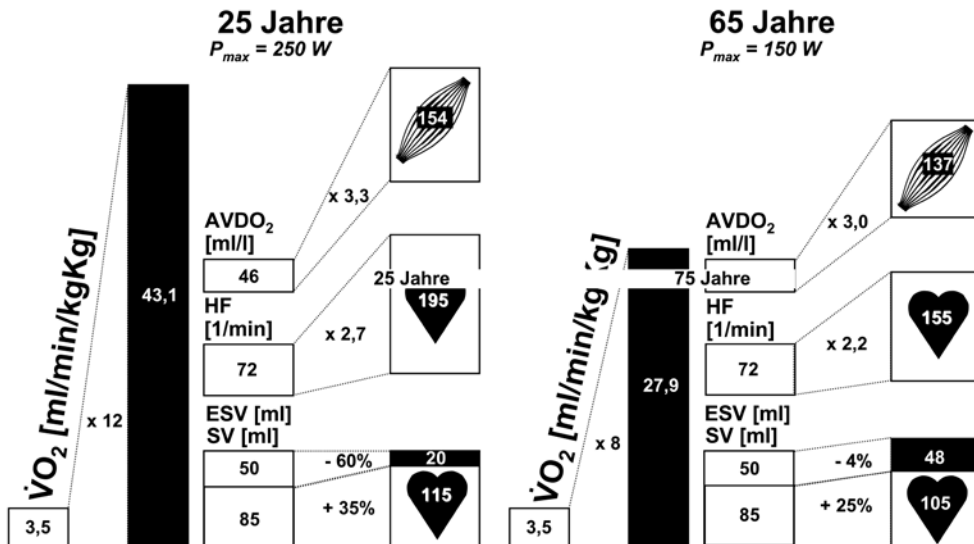
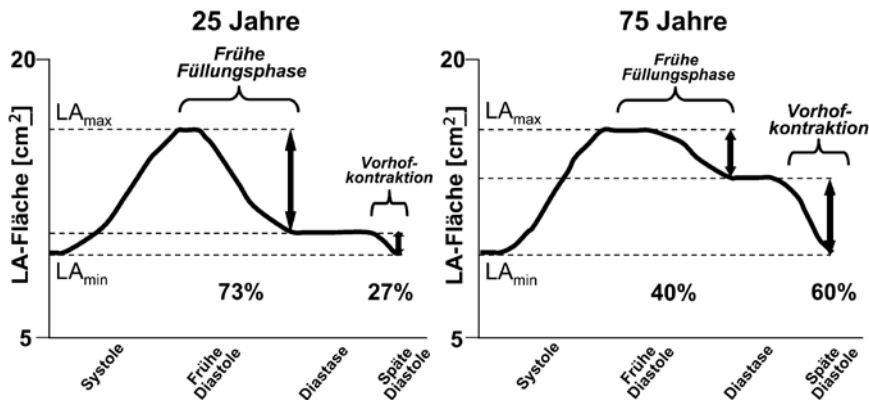


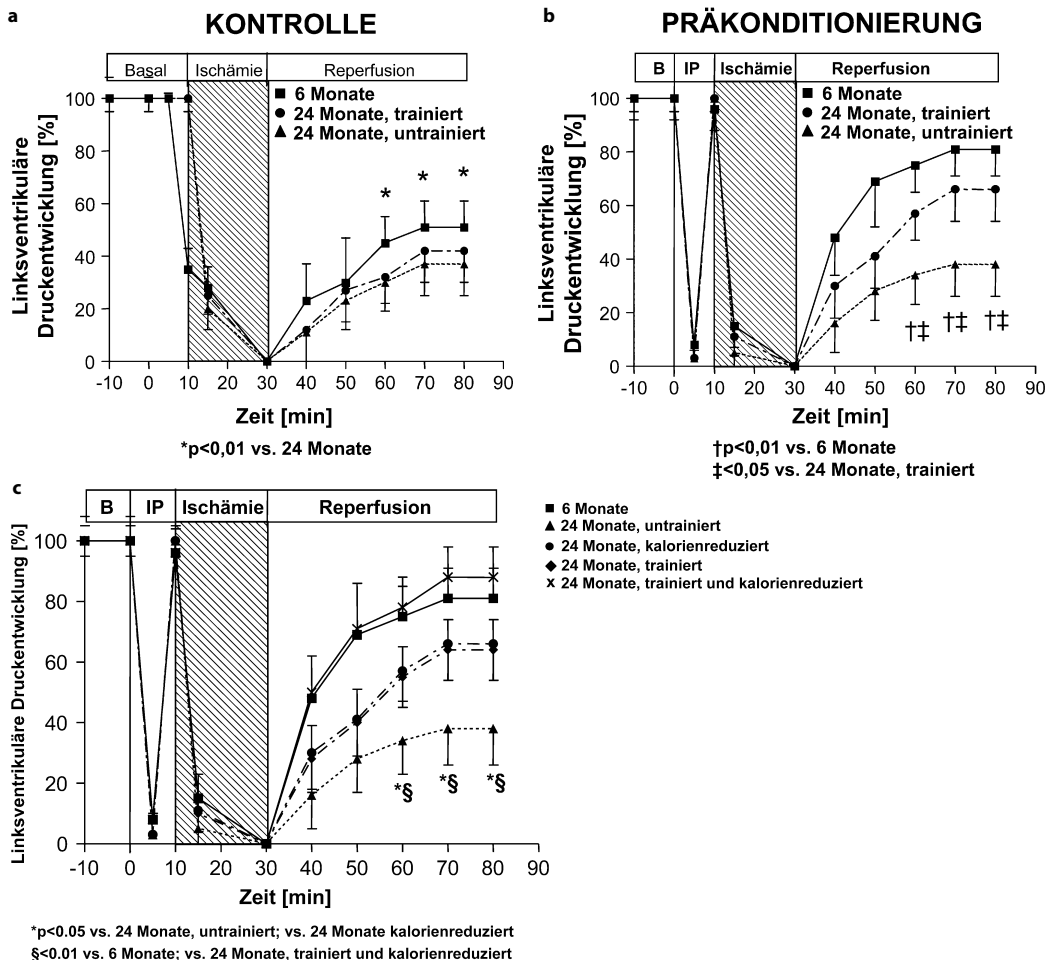
Abb. 23.4. Leistungsbegrenzende Größen bei stufenweiser, symptomlimitierter Ergometrie zweier gesunder, untrainierter Männer im Alter von 25 und 65 Jahren. Der Altersunterschied von 40 Jahren geht mit einer um 35% geringeren maximalen Sauerstoffaufnahme einher. Hauptursache ist eine niedrigere maximale Herzfrequenz beim älteren Individuum. Auch das Schlagvolumen steigt beim Älteren weniger stark an. Der Schlagvolumenanstieg erfolgt beim Jüngeren durch Rekrutierung der kontraktiven Reserve (Zunahme der Auswurffraktion von 63 auf 85% ohne Zunahme des Ventrikelvolumens), beim Älteren unter verstärkter Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus (Zunahme des Ventri-

kelvolumens mit geringerer Steigerung der Auswurffraktion von 63 auf 69%). Die maximalen HZV liegen bei 22,4 l/min (25-Jähriger, Steigerungsfaktor 3,7) und 16,3 l/min (65-Jähriger, Steigerungsfaktor 2,7). Zusätzlich zum verringerten maximalen Herzminutenvolumen senkt die geringere maximale AVDO₂ des älteren Menschen die maximal mögliche Sauerstoffaufnahme. Ursache der verminderten Sauerstoffextraction ist die verminderte aerobe Kapazität der Skelettmuskulatur. P_{max} : Maximalleistung am Belastungsende. $\dot{V}O_2$ Sauerstoffaufnahme. AVDO₂: Arteriovenöse Differenz des Blutsauerstoffgehaltes. HF: Herzfrequenz. ESV: Enddiastolisches Volumen. SV: Schlagvolumen



■ **Abb. 23.5.** Altersabhängigkeit der linksatrialen Entleerungsdynamik. Im Alter nimmt der Anteil der frühdiastolischen Füllung ab. Außerdem ist die Geschwindigkeit der frühdiastolischen Vorhofentleerung verringert. Kompensatorisch kommt es zu einer Zunahme der spätdiastolischen,

durch die Vorhofkontraktion bewirkten Ventrikelfüllung. LA: linksatriale Fläche gemessen mittels echokardiographischer akustischer Quantifizierung. (Mod. nach Spencer et al. 2001)



■ **Abb. 23.6.** Kontraktile Dysfunktion nach postischämischer Reperfusion im jungen und alten Rattenherz. **a** Kontrollexperiment ohne ischämische Präkonditionierung. Die älteren Herzen zeigen eine signifikant stärkere postischämische kontraktile Dysfunktion in der Reperusionsphase. Herzen älterer Ratten, die vorher ein Trainingsprogramm absolviert haben, unterscheiden sich nicht signifikant von Herzen älterer, untrainierter Tiere. **b** Der anhaltenden Ischämie wird eine kurze Phase einer ischämischen Präkonditionierung (IP) vorgeschaltet. Im Vergleich zu (a) erholt sich die kontraktile Funktion der jungen Rattenherzen jetzt wesentlich

schneller von der ischämischen Dysfunktion. Herzen alter, untrainierter Tiere weisen diesen protektiven Effekt der ischämischen Präkonditionierung nicht auf. Herzen alter, trainierter Ratten zeigen jedoch eine signifikante Protektion durch ischämische Präkonditionierung. **c** Kalorienrestriktion führt im selben Ausmaß wie körperliches Training zu einer partiellen Rekonstitution der Protektion durch ischämische Konditionierung. Eine komplette Restitution wird durch die Kombination aus Kalorienrestriktion und körperlichem Training erreicht. (**a,b** modifiziert nach Abete et al. 2000; **c** modifiziert nach Abete et al. 2005)

■ **Tab. 23.4.** Effekte körperlichen Trainings auf kardiovaskuläre Alterungsprozesse. (Zusammengestellt aus Arbab-Zadeh et al. 2004; Abete et al. 2000; Baldi et al. 2003; Baliotti et al. 2005; Iemitsu et al. 2006; Kwak et al. 2006; Leosco et al. 2007; Prasad et al. 2007; Tanaka et al. 2000; Ueno u. Moritani 2003)

Mitochondriengehalt im Kardiomyozyten ↑
 Mitochondriale Zytochromoxidaseaktivität ↑
 VEGF ↑, Kapillardichte im Myokard ↑
 SERCA2a-Expression ↑
 β-AR-Dichte ↑, Adenylatzyklaseaktivität ↑, G_i ↓
 Apoptose ↓
 Inotrope und lusitrope Stimulierbarkeit durch β-AR-Agonisten ↑
 Partielle Restitution der Myokardprotektion durch ischämische Präkonditionierung
 Baroreflexsensitivität ↑, Herzfrequenzvariabilität ↑
 Longitudinale systolische Funktion ↑
 Vorhoffunktion ↑
 Frühdiastolische Relaxation (↑)
 Linksventrikuläre Compliance ↑
 Endotheliale Funktion ↑
 Arterielle Distensibilität ↑

↑ Zunahme; ↓ Abnahme; VEGF »vascular endothelial growth factor«; SERCA2a sarkoplasmatische Ca²⁺-ATPase; β-AR β-Adrenozeptor; G_i inhibierendes G-Protein.

23.3 Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Alter

23.3.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Prävalenz

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit steigt im Alter naturgemäß mit der Zunahme der Häufigkeit der Arteriosklerose an. Eine Autopsiestudie berichtet von einer Koronarsklerose bei mehr als 50% aller >50-Jährigen (Sugiura et al. 1976); 75% aller Todesfälle durch eine KHK betreffen ältere Personen.

Diagnostik

Die Diagnose kann bei älteren Patienten schwerer zu stellen sein, zumal die Symptomatologie oft untypisch ist. Typische Angina-pectoris-Zeichen können fehlen, und statt dessen können uncharakteristische Thoraxschmerzen, Luftnot oder auch Herzinsuffizienzzeichen das Beschwerdebild prägen. Andererseits können diese Symptome auch durch eine Einschränkung der diastolischen Funktion bedingt sein.

Infolge von frühzeitig limitierenden Begleiterkrankungen des Bewegungsapparates erreichen viele Patienten des höheren Alters bei der Ergometrie nicht die von der Zielherzfrequenz vorgegebene Ausbelastungsgrenze (verminderte Sensitivität). Falsch-positive Ergebnisse (verminderte Spezifität) können durch eine Begleittherapie, z. B. mit Herzglykosiden, bedingt sein. In dieser Situation ist die Stressechokardiographie oder die Myokardszintigraphie mit pharmakologischer Belastung (Dobutamin oder Dipyridamol) sinnvoll.

Therapie

Bezüglich der Behandlung einer koronaren Herzkrankheit beim alten Menschen gibt es keine großen Unterschiede zu jüngeren Patienten. Bei der Therapie der KHK kann, wenn anatomisch möglich, eine Ballondilatation (PTCA) mit **Stent-Implantation** angestrebt werden. Risikofaktoren für Komplikationen beim Älteren (>80 Jahre) sind

- eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion,
- Diabetes mellitus oder
- die Durchführung eines Notfalleingriffs.

Sollte aus morphologischen Gründen eine PTCA nicht durchführbar sein, so kann eine koronare Bypass-Operation angestrebt werden. Sie ist beim älteren Menschen mit einer erhöhten perioperativen Letalität und Morbidität sowie mit einer längeren Verweildauer im Krankenhaus behaftet. Die Langzeitprognose bezüglich der Beschwerdefreiheit und der Letalitätsverbesserung (insbesondere bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion) ist allerdings gut.

23.3.2 Akutes Koronarsyndrom

- Beim akuten Myokardinfarkt sind die Letalität, das Auftreten einer Herzinsuffizienz mit Lungenödem sowie Rhythmusstörungen und die Ventrikelruptur beim älteren Menschen häufiger als bei jüngeren.

Die Therapie der ersten Wahl des akuten ST-Hebungs-Infarktes ist die primäre perkutane Koronarintervention (PCI), sofern diese mit weniger als 90 min Zeitverzögerung gegenüber der medikamentösen Thrombolyse durchgeführt werden kann. Kann dieses Zeitfenster nicht eingehalten werden, ist die Thrombolyse die Reperfusionsstrategie der zweiten Wahl. Obwohl die Rate intrazerebraler Hämorrhagien unter Thrombolyse mit steigendem Alter zunimmt, profitieren auch ältere Patienten (>75 Jahre) von einer Thrombolysetherapie des ST-Hebungs-Infarktes, sofern diese innerhalb eines 12-h-Zeitfensters erfolgt und keine Kontraindikationen vorliegen (White 2000). Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder außerhalb des 12-h-Fensters ist grundsätzlich die PCI anzustreben.

- Höheres Lebensalter ist ein Risikofaktor für das Auftreten von Blutungen unter Therapie mit GP-IIb/IIIa-Antagonisten im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (Kirtane 2006).

Bei Substanzen mit bedeutsamer renaler Elimination (Tirofiban, Eptifibatide) sollte die Dosis an die im Alter häufige Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden. Dies gilt auch für die Anwendung niedermolekularer Heparine.

23.3.3 Arrhythmien

Im Alter kommt es zu einer Zunahme der Inzidenz von ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien. Dies ist möglicherweise durch die zunehmende Prävalenz einer arteriellen Hypertonie, einer koronaren Herzkrankheit sowie von Herzklappenventien bedingt. Es zeigte sich eine Häufigkeit von 26% von supraventrikulären Extrasystolen bei gesunden Personen zwischen 60 und 85 Jahren, von 17% mit ventrikulären Extrasystolen, aber von nur 4% von nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardien. Diese Rhythmusstörungen sind im Alter häufig asymptomatisch.

Bislang konnte nicht gezeigt werden, dass diese Arrhythmien im Alter mit einer Zunahme des plötzlichen Herztodes oder mit Symptomen assoziiert waren. Das Auftreten von Rhythmusstörungen beim älteren Patienten sollte allerdings nach anderen Ursachen fahnden lassen. Hierzu zählen:

23.3 · Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Alter

- Elektrolytstörungen,
- Digitalisüberdosierungen,
- Hyperthyreose,
- Anämie,
- Lungenembolie,
- Koronare Herzkrankheit,
- Herzinsuffizienz,
- nicht ausreichend eingestellter Hypertonus.

Die Behandlung richtet sich nach den auftretenden Symptomen. Schrittmacherpflichtige bradykarde Rhythmusstörungen finden sich sowohl in Abwesenheit als auch in Anwesenheit einer anderen objektivierbaren Herzerkrankung. Beim älteren Patienten gelten hier ebenfalls die üblichen Indikationen für eine Schrittmachertherapie.

Die häufigste behandlungsbedürftige Rhythmusstörung des älteren Menschen stellt das Vorhofflimmern dar. Zu berücksichtigen ist, dass mit zunehmendem Alter das Embolierisiko steigt und damit der embolieprotektive Effekt einer oralen Antikoagulation beim betagten Patienten mit Vorhofflimmern sogar größer ist als bei jüngeren Patienten. Da auch das Blutungsrisiko beim alten Menschen höher ist, kommt der exakten Therapiekontrolle mit Hilfe des INR-Werts (Ziel 2,0–3,0) eine besondere Bedeutung zu. Die ASS-Gabe ist keine gleichwertige Alternative zur oralen Antikoagulation. Letztere senkt das Embolierisiko um 68%, ASS nur um 21%. Nur im begründeten Einzelfall und bei Vorliegen klarer Kontraindikationen (z. B. Demenz ohne zuverlässige Betreuung, rezidivierende Stürze) sollte auf eine orale Antikoagulation verzichtet werden.

23.3.4 Herzklappenerkrankungen

Mitralklappenveränderungen

Aus Autopsiebefunden kennt man eine altersabhängige Zunahme von Klappenverkalkungen, insbesondere von Verkalkungen des Mitralklappenrings und der Aortenklappe. Weiterhin findet sich häufig ein Mitralklappenprolaps und eine mukoide Degeneration des Klappenrings und der Sehnenfäden bei älteren Patienten im Sektionsgut. Dementsprechend kann die Diagnose einer signifikanten Klappenerkrankung durch das häufige Auftreten von nichtrelevanten Herzgeräuschen behindert sein (Prävalenz bis zu 60%).

Bei zweifelhaften klinischen Befunden ist eine echokardiographische bzw. dopplerechokardiographische Untersuchung notwendig. Bei pathologischen Befunden sollte die diagnostische Katheteruntersuchung zur Abklärung von zusätzlich vorliegenden Koronarstenosen durchgeführt werden.

Die Indikation zum Klappenersatz richtet sich nach den üblichen Kriterien und hat auch bei älteren Patienten eine ausgeprägte Verbesserung der Lebensqualität bei eher niedriger Letalität erbracht.

Kalzifizierende Aortenstenose

- Einen besonderen Stellenwert nimmt die kalzifizierende Aortenstenose des alten Menschen ein.

Die altersbedingte degenerative Veränderung der Aortenklappe beginnt mit einer Sklerose und Verdickung der Aortensegel. Zunächst tritt keine Stenose und funktionelle Bewegungsbehinderung ein. Bis zum 60. Lebensjahr ist die bikuspidale Klappe die

häufigste Ursache der kalzifizierenden Aortenstenose des Älteren. Ab dem 70. Lebensjahr ist die normale Degeneration mit Verkalkungen die häufigste Ursache für das Auftreten dieses Vitiums.

Die Diagnose der Aortenstenose des Älteren kann schwierig sein, da in den meisten Fällen eine signifikante Komorbidität besteht. Bei Symptomen wie Angina pectoris, Synkopen, Herzinsuffizienz und einem objektiven Befund (z. B. Einschränkung der Aortenklappenöffnungsfläche auf weniger als 1,0 cm² oder 0,6 cm²/m² Körperoberfläche) sollte die Indikation zum Aortenklappenersatz gestellt werden. Das perioperative Risiko ist eher hoch und schwankt zwischen 7% für 70- bis 74-Jährige bis hin zu 20% ab einem Alter von über 80 Jahren (Parsonnet et al. 1989).

Die Aortenklappenvalvuloplastie war in einer Studie an Patienten mit einem mittleren Alter von 78 Jahren mit einer schlechten Prognose behaftet. Die Ein- und Dreijahresüberlebensraten betragen 55 bzw. 23%. Dieses Verfahren eignet sich somit nur als Bridging-Verfahren für die dekompensierte Aortenstenose bis zu einem operativen Eingriff.

Neuere Verfahren zur Korrektur der Aortenstenose wie der perkutane Klappenersatz mit Hilfe einer auf einem Katheter vormontierten und zusammengefalteten Bioprothese oder der minimalchirurgische transapikale Ersatz (Sack et al. 2006) werden mit zunehmender Häufigkeit bei alten Patienten mit zu erwartender, hoher perioperativer Mortalität eingesetzt. Klinische Studien, die die kathetergeführte Aortenklappenimplantation mit dem klassischen Klappenersatz vergleichen, werden zeigen, ob dieses weniger invasive Verfahren in Zukunft den klassischen Klappenersatz bei multimorbiden älteren Patienten mit hohem Operationsrisiko ablösen wird.

23.3.5 Arterielle Hypertonie

Prävalenz

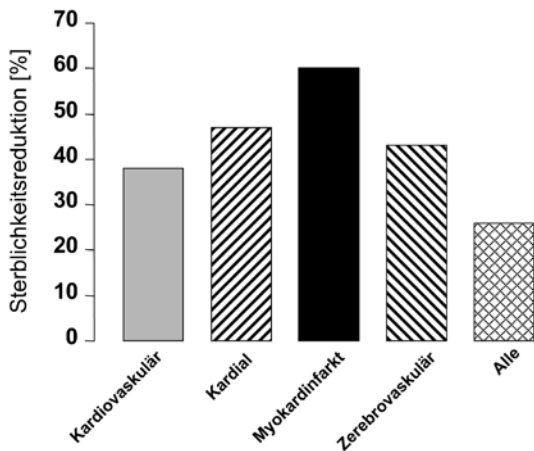
Aus den Daten der Framingham-Studie ist bekannt, dass die arterielle Hypertonie ein führender Risikofaktor in der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ist. Dies betrifft sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck. Die Inzidenz der KHK steigt mit zunehmendem Alter. Darüber hinaus ist das Vorliegen einer Hypertonie wie auch das einer koronaren Herzkrankheit mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz in überadditiver Weise vergesellschaftet. Daraus wird ersichtlich, dass eine effiziente Therapie der arteriellen Hypertonie notwendig ist, um kardiovaskuläre Komplikationen zu vermindern.

In einer europäischen Studie (Amery et al. 1985) findet sich eine Abnahme der absoluten Letalität um 26%, eine Abnahme der Letalität infolge kardiovaskulären Todes um 38%, infolge eines zerebrovaskulären Insultes um 43% und infolge eines Myokardinfarkts um 60%, wenn bei älteren Menschen eine arterielle Hypertonie behandelt ist (▣ Abb. 23.7).

- Der Wert einer genauen Blutdruckeinstellung beim älteren Menschen wird durch die dadurch verlängerte Lebenserwartung unterstrichen.

Weitere Studien untersuchten bei älteren Patienten den Effekt einer Blutdruckeinstellung auf das Risiko, an Folgeerkrankungen zu erkranken oder zu versterben (STOP-Hypertension 1991; SHEP 1991; MRC 1992).

Sowohl die Behandlung des vorwiegend diastolischen (STOP, MRC), aber v. a. des isolierten systolischen Bluthochdrucks



■ **Abb. 23.7.** Effekt einer blutdrucksenkenden Therapie bei älteren (>60 Jahre) hypertensiven Patienten. Dargestellt ist die Reduktion kardiovaskulärer, kardialer, zerebrovaskulärer, durch Myokardinfarkt bedingter und aller Todesfälle unter antihypertensiver Therapie. (Mod. nach Amery et al. 1985)

(SHEP; Staessen et al. 1997; Liu et al. 1998) war von einer Reduktion der Schlaganfallhäufigkeit begleitet. Eine signifikante Abnahme von tödlichen Koronareignissen findet sich auch bei der Einstellung des Hochdrucks.

Nebenwirkungen

Alle Studien belegen eine relativ hohe Nebenwirkungsrate der blutdrucksenkenden Therapie bei älteren Patienten. Besonders wichtig erscheint das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie, die nach relativer Überdosierung von Medikamenten (veränderte Verteilungsvolumina, eingeschränkte renale Ausscheidung und hepatische Metabolisierung), bei vorliegender Verminderung der Herzauswurfleistung und bei der verminderten Wirksamkeit autonomer Reflexe bedeutsam sein kann.

Inadäquate Blutdruckeinstellung

- Nur ca. 25% der Hypertoniepatienten >65 Jahre erfahren eine adäquate Blutdruckeinstellung.

Interessant ist hierbei, dass 60–70% aller Individuen, die älter als 65 Jahre sind, eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks auf >90 mmHg und des systolischen Blutdruckes auf >140 mmHg aufweisen.

Eine systolische Blutdruckerhöhung wurde früher als »normal« angesehen. Mit zunehmendem Alter kommt es infolge einer Abnahme der arteriellen Gefäßdistensibilität (»arterial stiffening«, vgl. ■ Tab. 23.2) zu einer Überhöhung des systolischen Blutdruckes mit Zunahme der Blutdruckamplitude. Heutzutage ist bekannt, dass insbesondere die Erhöhung des systolischen Blutdruckes mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos assoziiert ist. Dies gilt unabhängig vom Alter der Patienten. Die isolierte systolische Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, diastolischer Blutdruck <90 mmHg) ist ab einem Lebensalter von 50 Jahren aufwärts die häufigste unbehandelte Hochdruckform (Franklin et al. 1997).

Therapieziele

Folgende Punkte können zur Blutdrucktherapie des Älteren zusammengefasst werden:

- Das absolute Risiko, eine kardiovaskuläre Komplikation durch einen hohen Blutdruck zu erleiden, ist beim älteren sogar größer als beim jüngeren oder mittelalten bis alten Menschen.
- Alle Studien, die an Älteren durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass die medikamentöse Blutdrucksenkung beim Alten die Inzidenz von Schlaganfällen, Todesfällen durch Schlaganfall, Herzinfarkten, tödlichen Herzinfarkten und Herzinsuffizienz senkt.
- Bei adäquater Durchführung können die meisten älteren Patienten blutdrucksenkende Medikamente problemlos einnehmen.
- Bemerkenswert ist der Missstand, dass weniger als 25% der älteren Patienten eine adäquate Blutdruckeinstellung erfahren.

Therapieempfehlungen

Einige praktische Hinweise zur Blutdrucksenkung jenseits des 65. Lebensjahres sind in der ■ Übersicht 23.1 zusammengestellt.

Übersicht 23.1. Therapieempfehlungen zur Blutdrucksenkung bei Älteren

- Therapiebeginn mit niedrigen Dosen. Langsame Dosissteigerung, ggf. Therapie mit niedrig dosierten Kombinationen
- Langsame Blutdrucksenkung innerhalb von Wochen und Monaten
- Einfache Therapieschemata
- Differenzialtherapie unter Berücksichtigung der Komorbidität (koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus etc.)
- Blutdruckkontrollen im Stehen. Orthostasereaktionen sollten auf keinen Fall 30 mmHg überschreiten, ggf. Therapieumstellung
- Ist der Blutdruck im Stehen stets deutlich niedriger als der Blutdruck im Sitzen, sollte der Stehend-Blutdruck als Zielgröße für die medikamentöse Blutdruckeinstellung verwendet werden
- Regelmäßige Erhebung von subjektiv bemerkten Nebenwirkungen
- Laborkontrollen von Kalium, Kreatinin, Blutzucker etc., je nach Begleiterkrankungen
- Therapiewechsel bei subjektiv bemerkten Nebenwirkungen

23.3.6 Herzinsuffizienz

Bei Über-65-Jährigen ist das Syndrom Herzinsuffizienz die häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen. Ältere herzinsuffiziente Patienten weisen im Vergleich zu jüngeren häufig eine normale linksventrikuläre Auswurfleistung auf. Diese sog. Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFNEF) ist im Vergleich zur Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF) schwieriger zu diagnostizieren. Andere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik (pulmonale Erkrankungen, Anämie, Niereninsuffizienz) müssen ausgeschlossen werden. Zur Bestätigung der Diagnose »HFNEF« wird am häufigsten die Echokardiographie eingesetzt, mit der die meist zugrunde liegende diasto-

23.4 · Das Altersherz als Krankheitsbegriff


liche Funktionsstörung nachgewiesen werden kann. Auch die Bestimmung der Serumkonzentration natriuretischer Peptide (BNP, NT-proBNP) kann zur Diagnosefindung eingesetzt werden (Paulus et al. 2007).

Ältere Patienten mit HFNEF sind ähnlich stark beeinträchtigt wie solche mit systolischer Herzinsuffizienz. Bei älteren, zuvor hospitalisierten Patienten oder sehr alten Individuen ist auch die Mortalität vergleichbar mit derjenigen von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz.

Therapie bei HFREF

Die meisten älteren Herzinsuffizienzpatienten aus dem klinischen Alltag würden die Einschlusskriterien, wie sie für die großen, randomisiert-kontrollierten Herzinsuffizienzstudien formuliert worden sind, nicht erfüllen. Die Therapieempfehlungen für Ältere basieren demnach auf Daten, die an jüngeren Patienten gewonnen wurden, oder aus Subgruppenanalysen mit entsprechend kleinen Patientenzahlen.

Für alle prognostisch relevanten Substanzgruppen, also für ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, β -Blocker und Aldosteronantagonisten konnten in post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen für ältere Patienten (≥ 65 bis 75 Jahre) quantitativ vergleichbar günstige Effekte auf Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden wie für das Gesamtstudienkollektiv (Kilter u. Böhm 2005). Die speziell für Patienten ab 70 Jahren konzipierte SENIORS-Studie bestätigte den prognostischen Nutzen einer β -Blockertherapie auch beim alten Herzinsuffizienzpatienten: der kombinierte Endpunkt aus Gesamtsterblichkeit und kardiovaskulär bedingter Krankenhauseinweisung wurde durch die Gabe des β -Blockers Nebivolol signifikant um 14% reduziert. In einer nicht präspezifizierten Subgruppenanalyse von Patienten mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion ($EF \leq 35\%$) zeigte sich sogar eine Reduktion der Sterblichkeit um 38%.

Die  Übersicht 23.2 fasst die wesentlichen Besonderheiten der medikamentösen Therapie des älteren Menschen mit systolischer Herzinsuffizienz zusammen.

Übersicht 23.2. Therapieempfehlungen zur Herzinsuffizienztherapie bei Älteren

- Grundsätzlich gelten die Leitlinienempfehlungen auch für ältere Patienten
- Besonderheiten ergeben sich v. a. aus der im Alter eingeschränkten Nierenfunktion
- Thiaziddiuretika sind weniger effektiv zur Behandlung der Überwässerung
- Bei additiver Gabe von Spironolacton oder Eplerenone zusätzlich zu ACE-Hemmern ist mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämien zu rechnen. Engmaschige Elektrolytkontrollen sind in diesem Fall erforderlich
- Bei Digoxintherapie sind niedrige Serumkonzentrationen von 0,5–0,9 ng/ml anzustreben. Höhere Konzentrationen verschlechtern die Prognose!
- Die Therapie mit β -Blockern und ACE-Hemmern muss vor allem im Alter mit niedrigen Dosen begonnen und langsam gesteigert werden. Es gelten dieselben Zieldosen wie in den großen Therapiestudien, eine Dosisanpassung bei renal eliminierten Substanzen ist jedoch häufiger erforderlich

Therapie bei HFNEF


Große kontrolliert-randomisierte Therapiestudien zur HFNEF sind rar und infolge sehr heterogener Einschlusskriterien und Definitionen einer »normalen« Ejektionsfraktion nur eingeschränkt vergleichbar. Im Unterschied zur Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion gibt es für die HFNEF bislang keine evidenzbasierte mortalitätssenkende Therapie. Die HFNEF wird gegenwärtig symptomatisch und auf der Basis pathophysiologischer Prinzipien mit Diuretika (zur Vorlassenkung bei pulmonalvenöser Stauung), ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (zur Blutdruckeinstellung und Regression der Myokardhypertrophie) sowie mit β -Blockern oder alternativ Kalziumantagonisten vom Verapamiltyp (zur Bradykardisierung und Verlängerung der Diastolendauer) behandelt. Statine zeigten in nichtrandomisierten Beobachtungsstudien prognostische Vorteile. Der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus und damit der Vorhoffunktion kommt eine besondere Bedeutung zur Normalisierung des pulmonalvenösen Druckes zu.

23.3.7 Risikofaktorenkontrolle

Ein wichtiger Risikofaktor zur Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit ist eine Erhöhung der Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen. Es ist akzeptiert, dass eine Cholesterinsenkung bei Individuen unter 65 Jahren sinnvoll ist, um das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit zu verhindern.

In der Praxis besteht einer größere Unsicherheit bei Patienten, die viel älter als 65 Jahre alt sind. Die Behandlung der Hypercholesterinämie ist außerdem abhängig von begleitenden Risikofaktoren wie Nikotinabusus, bekannte Koronarkrankheit, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.

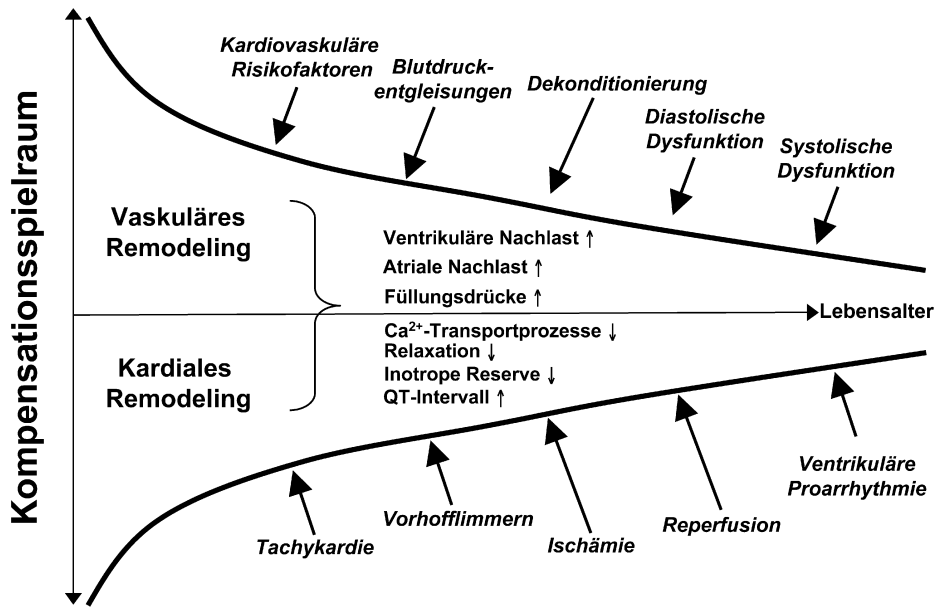
Nach gesicherten Erkenntnissen profitieren auch Patienten zwischen 65 und 80 Jahren, die mit einem »hohen Risiko« gemessen an den Begleiterkrankungen behaftet sind, von einer Cholesterinsenkung bezüglich des Auftretens von Herzinfarkten oder anderen Komplikationen einer Koronarkrankheit. Bei Patienten, die älter als 80 Jahre sind, und insbesondere bei denen, die keine Begleiterkrankungen haben, liegen wenige Erkenntnisse vor. Dementsprechend können hier keine Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie gegeben werden.

-  Grundsätzlich gilt: Diätetische Maßnahmen sind der erste Schritt, das Cholesterin zu senken. Eine Senkung des Blutdrucks, ein Einstellen des Nikotinabusus und eine Behandlung des Diabetes mellitus sind selbstverständlich notwendig.

Sollten diese Bemühungen ohne Erfolg sein, ist eine medikamentöse Therapie z. B. mit den relativ nebenwirkungsarmen Cholesterinsynthesehemmstoffen sinnvoll.

23.4 Das Altersherz als Krankheitsbegriff

Das kardiovaskuläre Altern geht mit charakteristischen morphologischen, strukturellen und biochemischen Veränderungen einher, die zu einer physiologischen Abnahme der maximalen Leistungsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems führen. Diese altersbedingten Veränderungen allein sind nicht die Ursache der Herzinsuffizienz im Alter, da sie auch bei subjektiv gesunden alten Menschen vorliegen. Allerdings engen die kardiovaskulären



■ **Abb. 23.8.** Homöostasenmodell des alternden Herzens. Die physiologische kardiovaskuläre Alterung (s. auch ■ Tab. 23.1, ■ Tab. 23.2) bedingt per se noch keine Krankheitserscheinungen. Sie macht das Herz-

Kreislauf-System jedoch vulnerabler für klassische Risikofaktoren und Dekompensationstrigger

Alterungsprozesse die Kompensationsfähigkeit des Myokards ein, wenn Risikofaktoren, hämodynamische, ischämische und metabolische Belastungen oder Dekompensationstrigger auf das alternde Herz einwirken. Diese Reduktion physiologischer Reserven mit zunehmendem Alter bezeichnet man als Homöostase. Sie senkt die Schwelle, die ein pathogener Faktor überschreiten muss, um eine Dekompensation oder eine Erkrankung hervorzurufen (■ Abb. 23.8). Es ist bemerkenswert, dass wenigstens ein Teil der altersbedingten Veränderungen durch Lebensstilmodifikationen (körperliche Aktivität, kalorienarme Ernährung) günstig beeinflusst werden kann (vgl. auch ■ Tab. 23.4). Als eine eigenständige Erkrankung kann das Altersherz aufgrund dieser Betrachtungen nicht gewertet werden.

Literatur

- Abete P, Calabrese C, Ferrara N et al. (2000) Exercise training restores ischemic preconditioning in the aging heart. *J Am Coll Cardiol* 36: 643–650
- Abete P, Testa G, Galizia G et al. (2005) Tandem action of exercise training and food restriction completely preserves ischemic preconditioning in the aging heart. *Exp Gerontol* 40: 43–50
- Amery A, Birkenhäger W, Brixko P et al. (1985) Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1: 1349–1354
- Arbab-Zadeh A, Dijk E, Prasad A et al. (2004) Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation* 110: 1799–805
- Baldi JC, McFarlane K, Oxenham HC et al. (2003) Left ventricular diastolic filling and systolic function of young and older trained and untrained men. *J Appl Physiol* 95: 2570–2575
- Baliotti M, Fattoretti P, Skalicky M et al. (2005) The effect of chronic physical exercise on succinic dehydrogenase activity in the heart muscle of old rats. *Biogerontology* 6: 95–100
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L et al. (1991) Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Older Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281–1285

- Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND et al. (1997) Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 96: 308–315
- Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S et al. (2006) Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1290–H1298
- Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK (2007) Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation* 115: 1183–1190
- Kilter H, Böhm M (2005) Systolic heart failure in the elderly. *Dtsch Med Wochenschr* 130: 698–703
- Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA et al. TIMI Study Group (2006) Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatid: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 47: 2374–2379
- Kwak HB, Song W, Lawler JM (2006) Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *FASEB J* 20: 791–793
- Lakatta EG, Sollot SJ (2002) Review: Perspectives on mammalian cardiovascular aging: humans to molecules. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 132: 699–721
- Lakatta EG (2003) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107: 490–497
- Lakatta EG, Levy D (2003a) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a »set up« for vascular disease. *Circulation* 107: 139–146
- Lakatta EG, Levy D (2003b) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 107: 346–354
- Leosco D, Rengo G, Iaccarino G et al. (2007) Exercise training and beta-blocker treatment ameliorate age-dependent impairment of beta-adrenergic receptor signaling and enhance cardiac responsiveness to adrenergic stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H1596–H603
- Liu L, Wang JG, Gong L et al. (1998) Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 16: 1823–1829

- Morley JE (2000) The aging athlete. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55: M627–M629
- Nikitin NP, Witte KK, Ingle L et al. (2005) Longitudinal myocardial dysfunction in healthy older subjects as a manifestation of cardiac ageing. *Age Ageing* 34: 343–349
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. (2007) How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28: 2539–2550
- Prasad A, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A et al. (2007) The effects of aging and physical activity on Doppler measures of diastolic function. *Am J Cardiol* 99: 1629–1236
- Sack S, Kahlert P, Khandanpour S et al. (2006) Aortic valve stenosis: from valvuloplasty to percutaneous heart valve. *Herz* 31: 688–693
- Spencer KT, Mor-Avi V, Gorcsan J 3rd et al. (2001) Effects of aging on left atrial reservoir, conduit, and booster pump function: a multi-institution acoustic quantification study. *Heart* 85: 272–277
- Spirduso WW, Francis KL, MacRae PG (2005) Chapter 5: Muscular strength and power. In: Spirduso WW, Francis KL, MacRae PG (eds) *Physical dimensions of aging*. Human Kinetics Publishers, Champaign
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. (1997) Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *Lancet* 350: 757–764
- Sugiura M, Hiraoka K, Ohkawa S (1976) Severity of coronary sclerosis in the aged: a pathological study in 968 consecutive autopsy cases. *Jpn Heart J* 17: 471–478
- Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD et al. (2000) Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102: 1270–1275
- Ueno LM, Moritani T (2003) Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. *Eur J Appl Physiol* 89: 109–114
- Van de Veire NR, De Backer J, Ascoop AK et al. (2006) Echocardiographically estimated left ventricular end-diastolic and right ventricular systolic pressure in normotensive healthy individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 22: 633–641
- White H (2000) Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 356: 2028–2030
- Wilson TM, Tanaka H (2000) Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic capacity in men: relation to training status. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H829–H834

Kardiale perioperative Risikobeurteilung

C. Maack, B. Cremers, M. Böhm

24.1 Wirtschaftliche und prognostische Aspekte	– 493	24.3.3 Echokardiographie	– 497
24.2 Risikoevaluation	– 493	24.3.4 Nichtinvasive Stresstestung	– 497
24.2.1 Lebensalter	– 493	24.3.5 Koronarangiographie	– 498
24.2.2 Operationsspezifische Risiken	– 494	24.4 Therapeutische Optionen	– 498
24.2.3 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt	– 494	24.4.1 Koronare Revaskularisationen	– 498
24.2.4 Chronische Herzinsuffizienz	– 495	24.4.2 Medikamentöse Therapie	– 500
24.2.5 Systemarterielle Hypertonie	– 495	24.5 Praktisches Vorgehen zur perioperativen Risikoevaluierung und -reduktion	– 503
24.2.6 Herzklappenerkrankungen	– 495	Literatur	– 504
24.2.7 Herzrhythmusstörungen	– 496		
24.3 Diagnostik	– 496		
24.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	– 496		
24.3.2 12-Kanal-Elektrokardiogramm	– 497		



Das Ziel der perioperativen Risikoevaluation ist es, eine Reduktion der perioperativen Morbidität und Sterblichkeit herbeizuführen. Voraussetzung hierfür ist eine möglichst präzise Identifizierung vorliegender Risikofaktoren, die sich aus den Erkrankungen des Patienten und dem vorzunehmenden operativen Eingriff ergeben. Jegliche präoperativen Maßnahmen zur Senkung des perioperativen Risikos sind nur dann angebracht, wenn sie auch unabhängig von einer Operation zur Verbesserung der Prognose oder der Morbidität des Patienten indiziert sind. Die perioperative Risikoevaluation setzt ein optimales Zusammenspiel zwischen Chirurgen, Anästhesisten und Internisten voraus. Durch gemeinsames Erarbeiten des Risikoprofils und perioperativer Behandlungsstrategien soll ein optimales kurz- und langfristiges Behandlungsergebnis erzielt werden.

24.1 Wirtschaftliche und prognostische Aspekte


In den vergangenen Jahren konnte durch neue Erkenntnisse großer klinischer Studien die perioperative Risikoevaluation mehrfach modifiziert und letztlich auch vereinfacht werden. Dies schlug sich in den sukzessiven Neuauflagen der Leitlinien der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) nieder. Das vorliegende Kapitel bezieht sich auf die neueste Auflage dieser Leitlinien von 2007 (Fleisher et al. 2007).

➤ Durch leitliniengerechtes Vorgehen bei der perioperativen Risikoevaluation können Kosten gesenkt und die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden.

Froehlich et al. (2002) verglichen bei Patienten, die sich einer abdominalen Aortenoperation unterzogen, die präoperativ aufgetragenen Kosten und auch die perioperative Ereignisrate (Tod und Myokardinfarkt) vor sowie nach Umsetzung einer früheren Version der Leitlinien der AHA/ACC. Sie beobachteten, dass die Zahlen der Myokardszintigraphien, der Herzkatheteruntersuchungen und der koronaren Revaskularisationen deutlich abnahm;

dies war mit einer Kostenreduktion um fast 85% assoziiert. Gleichzeitig wurde die perioperative Ereignisrate von 11 auf 4% gesenkt (Froehlich et al. 2002). Zur Vermeidung unnötiger Kosten sollte daher auf eine leitlinienorientierte, rational begründete und mit kostengünstigen Untersuchungen beginnende Diagnostik Wert gelegt werden. Grundsätzlich sollten keine Untersuchungen angeordnet werden, die keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen.

24.2 Risikoevaluation

Einer der ersten kardialen Risikoindizes ist der 1977 von Goldman et al. entwickelte Index, der eine KHK, eine chronische Herzinsuffizienz, eine Aortenklappenstenose und den Umstand einer Notoperation als Hauptrisikofaktoren berücksichtigt. Doch auch ventrikuläre Extrasystolie, ein fortgeschrittenes Lebensalter (>70 Jahre) und ein schlechter Allgemeinzustand werden als (geringere) Risikofaktoren in Betracht genommen. Das eher unständliche Punktesystem des Goldman-Index und damit seine unzureichende Praktikabilität im klinischen Alltag führten zu einer Reihe von Studien, die eine Vereinfachung anstrebten. Eine durch Lee et al. (1999) vereinfachte Revision des Goldman-Index identifizierte die in  Abb. 24.1 aufgelisteten Risikofaktoren als unabhängige Prädiktoren eines erhöhten perioperativen Risikos. Patienten mit 2 oder 3 Risikofaktoren haben demnach ein Risiko von 6,6 resp. 11,0% für kardiovaskuläre Komplikationen, während Patienten mit weniger als 2 Risikofaktoren ein Risiko von <1% aufweisen. Dieser »revidierte kardiale Risikoindex« fand als einfach zu erhebender Risikoindex Eingang in die neueste Version der Leitlinien der AHA/ACC (Fleisher et al. 2009).

24.2.1 Lebensalter

Bei zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung nimmt auch die Häufigkeit operativer Eingriffe bei älteren Menschen zu. Generell erleiden ältere Patienten häufiger kardiale und nichtkar-

- Risikofaktoren:**
1. Hochrisikoperation
 2. Koronare Herzkrankheit
 3. Chronische Herzinsuffizienz
 4. Zerebrovaskuläre Erkrankung
 5. Insulinabhängiger Diabetes mellitus
 6. Serum-Kreatinin-Spiegel > 177 µmol/l (> 2mg/dl)



■ **Abb. 24.1.** Revidierter kardialer Risikoindex. Risikofaktoren: 1 Hochrisikoperation, 2 KHK, 3 chronische Herzinsuffizienz, 4 zerebrovaskuläre Erkrankung, 5 insulinabhängiger Diabetes mellitus, 6 Serumkreatininspiegel >177 µg/l. (Nach Lee et al.1999)

diale perioperative Komplikationen als jüngere. Die Hauptursache für fatale Komplikationen ist das Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt. Im Alter von 40 Jahren entwickeln jeder zweite Mann und jede dritte Frau eine KHK im Laufe des restlichen Lebens. Die Sterblichkeit eines akuten Myokardinfarkts steigt ebenfalls mit dem Alter an, und intra- oder perioperative Infarkte sind bei älteren Patienten mit einer höheren Sterblichkeit verbunden als bei jüngeren (Fleisher et al. 2009).

Aber auch nichtkardiale Komplikationen spielen bei älteren Menschen eine wichtige Rolle. In einer prospektiven Kohortenstudie an über 4000 Patienten wurde ein fortgeschrittenes Alter als unabhängiger Risikofaktor für kardiale und nichtkardiale Komplikationen identifiziert. Patienten über 70 Jahre hatten ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko gegenüber Patienten im Alter von 50–59 Jahren. Dies war in jener Studie auf einen deutlichen Anstieg der nichtkardialen Komplikationen zurückzuführen. Hierbei handelte es sich in erster Linie um pulmonale Komplikationen (Lungenembolie, nichtkardiale Lungenödeme, Lobärpneumonie, postoperative Beatmung für mehr als 2 Tage oder Reintubation), aber auch um dialysepflichtige Niereninsuffizienz und zerebrovaskuläre Insulte mit neurologischem Defizit. Darüber hinaus war bei der ältesten Gruppe die postoperative Krankenhausverweildauer um mehr als einen Tag länger als bei der jüngsten Gruppe. Diese Daten verdeutlichen, dass bei der präoperativen Risikoevaluation des alten Patienten neben kardiovaskulären insbesondere auch pulmonale und renale Faktoren berücksichtigt werden sollten.

- Ein fortgeschrittenes Lebensalter ist an sich kein Grund, eine bestimmte Operation nicht durchzuführen.

Es sollte für jeden Patienten individuell aufgrund seines gesamten Risikoprofils entschieden werden, ob der Nutzen der Opera-

■ **Tab. 24.1.** Operationsspezifisches Risiko für nichtkardiale operative Eingriffe

Risiko	Art der Operation
Hoch (meist >5%)	Notfalloperationen Operationen an Aorta oder anderen größeren Gefäßen Operationen an peripheren Gefäßen Längere Eingriffe mit großen Flüssigkeitsverschiebungen/Blutverlust
Mittel (1–5%)	A.-carotis-Endarterektomien Operationen an Kopf und/oder Hals Intraperitoneale und intrathorakale Eingriffe Orthopädische Operationen Prostataoperationen
Niedrig (<1%)	Endoskopische Eingriffe Oberflächliche Prozeduren Kataraktoperationen Mammaoperationen Ambulante Eingriffe

tion dem Risiko überlegen ist. Hierbei ist auch die Konsultation des Patienten selbst und seiner Familienangehörigen von besonderer Bedeutung.

24.2.2 Operationsspezifische Risiken

Operationsspezifische Faktoren üben einen wichtigen Einfluss auf die Häufigkeit kardialer Komplikationen aus. In ■ Tab. 24.1 ist die Klassifizierung von Operationen in solche mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gemäß den Richtlinien der AHA/ACC gegeben.

Bei Notfalloperationen steigt das Risiko kardialer Komplikationen um das 2- bis 5-Fache. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass in der Kürze der Zeit bis zur Operation keine hinreichende perioperative Risikoevaluation und ggf. -reduktion durchgeführt werden können. Operationen an Aorta und großen Gefäßen bergen ebenfalls ein hohes Risiko. Dies erklärt sich durch die hohe Koinzidenz einer KHK bei Patienten mit vaskulären, meist atherosklerotisch bedingten Erkrankungen. Ähnliches gilt für das erhöhte kardiale Risiko bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder eines stattgehabten Schlaganfalls (■ Abb. 24.1), da diese beiden Krankheitsbilder auch häufig atherosklerotisch bedingt sind. Schließlich hat das Ausmaß des operativen Eingriffs einen entscheidenden Einfluss auf das kardiale Risiko.

- Operationen von langer Dauer, mit ausgeprägten Flüssigkeitsverschiebungen oder Blutverlusten bergen ein hohes kardiovaskuläres Risiko, weil diese durch Blutdruckschwankungen zu kritischen koronaren, zerebralen oder renalen Durchblutungssituationen führen können.

24.2.3 Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Die schwerwiegendste perioperative Komplikation ist ein Myokardinfarkt, der die Letalitätsrate einer Operation auf etwa 50% anheben kann. Auch ein bereits durchgemachter Herzinfarkt erhöht das perioperative Risiko. Die perioperative Sterblichkeit ist

um das 6-Fache erhöht, wenn innerhalb der ersten 3 Monate ein operativer Eingriff durchgeführt wird. Die häufigste Ursache für das Auftreten eines perioperativen Myokardinfarkts ist die koronare Plaqueruptur, die die Formation eines Thrombus und somit den Verschluss des Gefäßes verursacht.

Folgende Faktoren begünstigen eine perioperative Plaqueruptur mit konsekutiver Thrombusformation:

- Zytokinfreisetzung,
- Katecholaminstress mit hämodynamischer Konsequenz,
- Vasospasmus,
- reduzierte fibrinolytische Aktivität und
- Plättchenaktivierung mit konsekutiver Hyperkoagulabilität.

- Das entscheidende Kriterium nach einem Myokardinfarkt ist, ob nach dem Infarkt noch weiterhin Ischämien vorliegen.

Wenn dies nicht der Fall ist (z. B. nach erfolgreicher Revaskularisierung), kann eine elektive Operation bereits 4–6 Wochen nach dem Infarkt durchgeführt werden (► Abschn. 24.4). Hierdurch wird der **zeitliche Abstand** zum Infarkt als traditionelles Kriterium (Operationen erst 3 oder 6 Monate nach einem Infarkt) in den neueren Leitlinien zugunsten **hämodynamischer Kriterien** relativiert (Goldman et al. 1977; Fleisher et al. 2009).

Insbesondere in der frühen postoperativen Phase ist die Inzidenz myokardialer Ischämien ein wichtiger Prädiktor für perioperative Komplikationen. Elektrokardiographisch festgestellte ST-Strecken-Veränderungen werden bei etwa jedem dritten Patienten beobachtet, der sich einem gefäßoperativen Eingriff unterzieht, und sind mit einem 9- bis 16-fach erhöhten Risiko behaftet, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Postoperativ erhöhte Plasmakonzentrationen von TnI als Zeichen einer Ischämie erhöhen das Risiko eines Infarkts 27-fach und die Sechsmonatssterblichkeit 6-fach. Bei Patienten, die postoperativ eine erhöhte TnI-Konzentration aufweisen, wurden an den ersten 3 postoperativen Tagen erhöhte Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin sowie erhöhte Herzfrequenzen festgestellt. Dies verdeutlicht, dass in der intra- und der postoperativen Phase schmerzbedingte sympathische Aktivierungen einen Herzfrequenzanstieg verursachen, der bei Vorliegen kritischer Koronarstenosen durch eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitiger Verkürzung der Diastolendauer (und somit Verminderung der koronaren Perfusion) eine Ischämie hervorrufen kann. Doch auch Hypotonien, die eine temporäre Verschlechterung der koronaren Perfusion bedingen, sind von Bedeutung. Blutdruckschwankungen treten insbesondere bei größeren abdominellen und thorakalen Eingriffen oder solchen mit hohem Blutverlust auf und erklären somit das erhöhte Risiko dieser Operationen (■ Tab. 24.1).

- Die präoperative Identifizierung kritischer Koronarstenosen ist von enormer Wichtigkeit, und das oberste Ziel der perioperativen therapeutischen Maßnahmen ist die Vermeidung myokardialer Ischämie durch medikamentöse, interventionelle oder operative Maßnahmen.

24.2.4 Chronische Herzinsuffizienz

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz haben ein erhöhtes perioperatives Risiko. Goldman et al. (1977) beschrieben bereits das Vorliegen eines dritten Herztons oder einer Jugularvenenstauung als wichtige Risikofaktoren für perioperative Komplikationen. Aber auch pulmonalalveoläre Ödeme, eine vermin-

derte Belastungstoleranz oder eine LVEF <35% sind Prädiktoren kardiovaskulärer Komplikationen.

- Da die Prävalenz der Herzinsuffizienz mit dem Alter exponentiell zunimmt, sollten die präoperative Anamnese und die körperliche Untersuchung insbesondere bei älteren Patienten darauf ausgerichtet sein, eine bisher unbekannte Herzinsuffizienz zu identifizieren.

Wenn möglich, sollte hierbei (und durch ggf. weiterführende Diagnostik) auch die zugrunde liegende Ursache der Herzinsuffizienz erkannt werden. Eine Herzinsuffizienz auf dem Boden eines langjährigen Hypertonus birgt beispielsweise ein geringeres Risiko als eine Herzinsuffizienz auf dem Boden einer KHK (Fleisher et al. 2009).

24.2.5 Systemarterielle Hypertonie

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie im Stadium 1 oder 2 (systolischer Blutdruck <180 mmHg und diastolischer Blutdruck <110 mmHg) ist kein unabhängiger Risikofaktor für perioperative kardiovaskuläre Komplikationen (Fleisher et al. 2007). Allerdings ist eine Hypertonie in zweierlei Hinsicht von Bedeutung: Zum einen ist sie ursächlich eng mit dem Vorliegen einer KHK verknüpft. Zum anderen prädisponieren perioperative hypertensive Phasen zu myokardialen Ischämien. Da perioperative Ischämien ein Prädiktor für kardiovaskuläre Komplikationen sind, ist die effektive Behandlung einer Hypertonie zur perioperativen Risikoreduktion essenziell. Das präoperative Absetzen antihypertensiver Medikamente kann ungünstige Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System haben.

! Cave

Insbesondere das Absetzen von β -Rezeptorenblockern sollte wegen der Möglichkeit eines »Rebound-Phänomens« mit einer gesteigerten β -adrenergen Stimulierbarkeit vermieden werden.

Dessen Auswirkungen auf die myokardiale Chronotropie und Inotropie können das Auftreten von Ischämien begünstigen.

24.2.6 Herzklappenerkrankungen

Die **Aortenstenose** ist die häufigste Herzklappenerkrankung und liegt bei 2–9% aller Erwachsenen über 65 Jahren vor. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Männern höher als bei Frauen. Das Vorliegen einer Aortenstenose allein birgt ein 5-fach erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen, und der Schweregrad der Stenose korreliert mit dem perioperativen Risiko.

- Es wird empfohlen, bei Vorliegen einer hochgradigen Aortenstenose eine operative Sanierung vor der elektiven nichtkardialen Operation anzustreben (Fleisher et al. 2009).

Angesichts der alternden Gesamtbevölkerung ist hervorzuheben, dass ein Aortenklappenersatz Prognose, Symptomatik und Lebensqualität auch bei Patienten >75 oder 80 Jahre deutlich verbessert. Bei Patienten, bei denen Komorbiditäten ein zu hohes Risiko für einen operativen Aortenklappenersatz bedingen, kann alternativ eine perkutane Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe in Erwägung gezogen werden.

Eine **Mitralstenose** ist ein eher seltenes Vitium. Bei leicht- oder mittelgradiger Mitralstenose muss nicht unbedingt eine

operative Sanierung vor einer elektiven nichtkardialen Operation angestrebt werden.

! Cave
 Perioperativ ist auf eine enge Herzfrequenzkontrolle zu achten, da Tachykardien durch eine Verkürzung der diastolischen Füllungszeit eine pulmonalvenöse Stauung provozieren.

Eine hochgradige Mitralklappenstenose sollte operiert werden, wenn dies unabhängig von der nichtkardialen Operation eine Verbesserung der Gesamtprognose darstellt. Insbesondere vor nichtkardialen Hochrisikoeingriffen profitieren Patienten von einer operativen oder auch interventionellen Sanierung der Stenose.

Herzklappeninsuffizienzen (insbesondere Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz) werden perioperativ generell besser toleriert als Stenosen und können daher präoperativ in der Regel medikamentös stabilisiert werden und ggf. nach der nichtkardialen Operation saniert werden.

! Cave
 Patienten mit Klappeninsuffizienzen sollten im Gegensatz zu Patienten mit Klappenstenosen keine maximal mögliche Herzfrequenzreduktion erfahren, da dies das Regurgitationsvolumen erhöhen würde.

Eine Senkung von Vor- und Nachlast (durch Diuretika und ggf. Vasodilatoren) wirkt sich hämodynamisch günstig aus. Bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz ist zu beachten, dass die ermittelte LVEF die tatsächliche LV-Funktion überschätzen kann. Da Mitralklappeninsuffizienz häufig mit Vorhofflimmern assoziiert ist, ist auf eine überlappende Therapie mit Heparin oder niedermolekularen Heparinen zu achten. Gleiches gilt für Patienten mit mechanischen Klappenprothesen. Für alle Vitien und Klappenprothesen gilt, dass durch intraoperative Bakteriämie das Risiko für eine Endokarditis erhöht ist und daher eine antibiotische Prophylaxe auch schon bei kleineren Eingriffen erfolgen sollte (► Kap. 15).

24.2.7 Herzrhythmusstörungen

Sowohl supraventrikuläre als auch ventrikuläre Herzrhythmusstörungen stellen unabhängige Risikofaktoren für perioperative koronare Ereignisse dar. Sie sind häufig ein Indikator für andere zugrunde liegende kardiovaskuläre Erkrankungen, Elektrolytstörungen oder Medikamentennebenwirkungen. Ätiologisch müssen daher insbesondere chronische Herzinsuffizienz, KHK, Klappeninsuffizienz, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Alkoholanamnese, Elektrolytstörungen und evtl. auslösende Medikamente (Herzglykoside, Katecholamine, Inodilatoren, trizyklische Antidepressiva, Lithium, Antiarrhythmika, Neuroleptika etc.) abgeklärt werden. Die Therapie sollte sich in erster Linie auf die Beseitigung der zugrunde liegenden Ursache richten.

➤ Bei Patienten mit supraventrikulären und auch ventrikulären Tachyarrhythmien empfiehlt sich der frühzeitige Einsatz eines β -Rezeptorenblockers.

Das perioperative Auftreten höhergradiger Leitungsblöcke (z. B. AV-Block III. Grades) erhöht das perioperative Risiko und erfordert das Einbringen eines temporären oder eines permanenten Schrittmachersystems. Patienten mit asymptomatischen intraventrikulären Leitungsverzögerungen (z. B. Rechts- und Linksschenkelblock) ohne eine Anamnese eines höhergradigen Blockbildes zeigen perioperativ selten einen Progress in ein komplettes Blockbild.

24.3 Diagnostik

Die Kernfragen, die bei der präoperativen Diagnostik geklärt werden sollten, sind:

- Wie groß ist bei Vorliegen einer KHK die Myokardmasse, die gefährdet ist?
- Wie hoch ist bei Vorliegen einer KHK die ischämische Schwelle, d. h., das Ausmaß der Belastung, die eine Ischämie auslöst?
- Wie ist die LV-Funktion des Patienten?
- Wird der Patient optimal medikamentös therapiert?

24.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese sollte darauf ausgerichtet sein, Patienten mit erhöhtem kardialen Risiko zu identifizieren. Dabei sollten insbesondere die in **■** Tab. 24.2 aufgelisteten aktiven kardialen Krankheitsprozesse, aber auch die in **■** Abb. 24.1 dargestellten Risikofaktoren berücksichtigt werden. Bei Vorliegen eines der in **■** Tab. 24.2 aufgelisteten aktiven kardialen Krankheitsbilder sollte eine elektive Operation zunächst zurückgestellt werden (► Abschn. 24.4 und **■** Abb. 24.6).

Ist eine kardiale Erkrankung bereits bekannt, ist der aktuelle Verlauf mit ggf. Verschlechterung der Symptome von besonderem Interesse. Es sollte auch eruiert werden, ob der Patient Träger eines Schrittmachersystems oder eines AICD ist. Zum einen hilft dies bei der Eruiierung bereits bekannter kardialer Erkrankungen. Darüber hinaus hat es auch Konsequenzen für die geplante Operation.

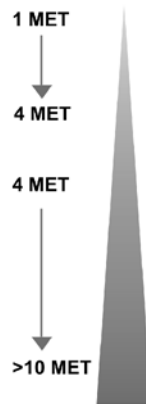
! Cave
 Intraoperative Störeinflüsse (insbesondere die Verwendung elektrischer Kauter) können inadäquate AICD-Auslösungen oder Schrittmacherfehlfunktionen provozieren.

■ Tab. 24.2. Aktive kardiale Krankheitsprozesse, die einer weiteren Evaluierung und Behandlung vor einer nichtkardialen Operation bedürfen

Krankheitsprozess	Beispiele
Instabile koronare Syndrome	Instabile oder schwere Angina pectoris (CCS III–IV) Kürzlich durchgemachter Myokardinfarkt
Chronische Herzinsuffizienz	Dekompensiert, NYHA-Klasse IV Sich verschlechternde oder erstmalig aufgetretene Herzinsuffizienz
Bedeutsame Arrhythmien	AV-Blöcke (II. Grades, Typ Mobitz, III. Grades) Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien Supraventrikuläre Arrhythmien (einschließlich VHF) mit unkontrollierter ventrikulärer HF >100/min Symptomatische Bradykardien Neu diagnostizierte ventrikuläre Tachykardien
Schwere Herzklappenerkrankungen	Schwere Aortenstenose (mittlerer Gradient >40 mmHg, AÖF <1 cm ² oder symptomatisch) Symptomatische Mitralklappenstenose (progressive Belastungsdyspnoe, Belastungspräsynkope, Herzinsuffizienz)

CCS Canadian Coronary Score, NYHA New York Heart Association, AV atrioventrikulär, VHF Vorhofflimmern, HF Herzfrequenz, AÖF Aortenöffnungsfläche.

■ **Abb. 24.2.** Geschätzter Energieaufwand für verschiedene Alltagsaktivitäten. MET metabolische Äquivalente



Können Sie...

- ...sich selbst versorgen?
- ...selbstständig essen, sich anziehen oder die Toilette benutzen?
- ...im Haus umhergehen?
- ...in der Nachbarschaft bei 3-5 km/h spazieren gehen?
- ...leichte Arbeiten im und ums Haus verrichten, wie z.B. Staub wischen oder den Abwasch machen?
- ...eine Etage Treppen steigen oder einen Hügel hinaufgehen?
- ...ebenerdig bei 6-7 km/h spazieren gehen?
- ...eine kurze Distanz laufen?
- ...schwere Arbeiten ums Haus verrichten, wie z.B. den Boden putzen oder schwere Möbelstücke anheben?
- ...moderate sportliche Aktivitäten ausüben, wie z.B. Golf spielen, kegeln, tanzen oder Doppeltennis spielen?
- ...anstrengende Sportarten ausüben, wie z.B. schwimmen, Einzeltennis, Fußball Basketball spielen oder Ski fahren?

Ein AICD sollte daher intraoperativ abgeschaltet und ein Schrittmachersystem in einen asynchronen Modus umprogrammiert werden (z. B. VOO oder DOO; Fleisher et al. 2009).

Eine wichtige Aufgabe der Anamnese ist, die funktionelle Kapazität des Patienten einzuschätzen; die Quantifizierung erfolgt durch MET. Die Fähigkeit des Patienten, das in ■ Abb. 24.2 aufgeführte Spektrum an alltäglichen Tätigkeiten auszuüben, korreliert gut mit der maximalen Sauerstoffaufnahme während einer Spiroergometrie. In der präoperativen Entscheidungsfindung hängt das Vorgehen von der funktionellen Kapazität des Patienten ab. Ein wichtiger Scheidepunkt ist hierbei die Einteilung der Patienten in solche mit weniger oder mehr als 4 MET (► Abschn. 24.5 und ■ Abb. 24.6).

- Die körperliche Untersuchung sollte neben der Erhebung der Vitalzeichen (Blutdruck an beiden Armen) die Auskultation der Lunge und des Herzens, Palpation des Abdomens und der Untersuchung der Extremitäten nach Ödemen und vaskulärer Integrität beinhalten.

Der geübte Untersucher wird allein durch die generelle Erscheinung des Patienten (Zyanose, Blässe, Dyspnoe während der Unterhaltung, schlechter oder adipöser Ernährungszustand etc.) wertvolle Hinweise auf dessen Verfassung und eine evtl. zugrunde liegende kardiale Erkrankung gewinnen können. Allein durch Anamnese, körperliche Untersuchung und Erhebung einfacher laborchemischer Parameter gelingt in der Regel eine zuverlässige Beurteilung des kardialen Risikos (■ Abb. 24.1).

24.3.2 12-Kanal-Elektrokardiogramm

Ein 12-Kanal-EKG sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, die sich einem gefäßchirurgischen Eingriff (hohes Risiko; ■ Tab. 24.1) unterziehen. Vor Operationen mit intermediärem Risiko sollte ein Ruhe-EKG erhoben werden, wenn der Patient mindestens einen Risikofaktor aufweist (■ Abb. 24.1). Bei asymptomatischen Patienten, die sich einem Eingriff mit niedrigem Risiko unterziehen, ist kein EKG notwendig.

24.3.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine geeignete Methode zur Bestimmung der LV-Funktion. Diese sollte bei allen Patienten mit Dys-

pnoe unklarer Ursache und bei Patienten mit bekannter Herzinsuffizienz, die in der letzten Zeit eine Verschlechterung ihrer Symptomatik erfahren haben, erfolgen (insbesondere, wenn keine Evaluation innerhalb der letzten 12 Monate vorgenommen wurde). Eine erneute Erhebung der LV-Funktion bei klinisch stabilen Patienten mit Herzinsuffizienz ist jedoch nicht notwendig. Schon gar nicht sollte die Echokardiographie als »Routineuntersuchung« vor nichtkardialen Operationen durchgeführt werden. Alternativ zur Echokardiographie kann eine Radionuklidventrikulographie oder eine Kontrastventrikulographie während der Herzkatheteruntersuchung zur Bestimmung der LV-Funktion durchgeführt werden. Neben der Erhebung der LV-Funktion eignet sich die Echokardiographie zur Diagnostik von Vitien, ggf. auch als TEE.

24.3.4 Nichtinvasive Stresstestung

- Die Hauptaufgabe der nichtinvasiven Stresstestung ist es, die funktionelle Kapazität eines Patienten zu erfassen, bedeutsame myokardiale Ischämien und kardiale Arrhythmien zu demaskieren und somit das perioperative Risiko, aber auch die Gesamtprognose des Patienten abzuschätzen.

Hierzu können ein Belastungs-EKG und auch pharmakologische Stresstestungen wie die DSE oder die Myokardperfusionsszintigraphie mit Thallium-201 und Technetium-99m nach Applikation von Dipyrimadol/Adenosin durchgeführt werden.

Die Sensitivität des Belastungs-EKG ist vom Ausmaß und von der Anzahl der Koronarstenosen abhängig. Etwa 50% der Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung können ein normales Belastungs-EKG haben, während die Sensitivität für eine koronare Mehr- und Dreifgefäßerkrankung bei 81 resp. 86% liegt (Spezifität 66 resp. 53%). Bei Patienten, die aus orthopädischen oder anderen Gründen keine Fahrrad- (oder Handkurbel-)Ergometrie bewältigen können, aber auch bei Patienten mit Schenkelblockbildern, eignet sich eher die pharmakologische Stresstestung. Der Vorteil des Belastungs-EKG gegenüber der pharmakologischen Stresstestung ist, dass Ersteres neben der Ischämiediagnostik auch die Einschätzung der funktionellen Kapazität des Patienten erlaubt.

- Sowohl die Myokardperfusionsszintigraphie als auch die DSE haben eine hohe Sensibilität und Spezifität zur Identifizierung myokardialer Ischämien.

Während die Perfusionsszintigraphie eine myokardiale Hypoperfusion identifiziert, detektiert die Stressechokardiographie diese erst bei Eintreten einer konsekutiven systolischen Dysfunktion. Dies erklärt die leicht höhere Sensitivität der Szintigraphie gegenüber der Echokardiographie (84 vs. 80%). Auf der anderen Seite besitzt die Stressechokardiographie eine leicht höhere Spezifität gegenüber der Myokardszintigraphie (86 vs. 77%). Bei Patienten mit suboptimaler endokardialer Kontrastierung in der DSE können i.v.-Kontrastmittel zur Verbesserung der Bildqualität verwendet werden.

Situationen, in denen die nichtinvasive Stresstestung sinnvoll bzw. nicht sinnvoll ist, sind in ► Übersicht 24.1 zusammengefasst.

Übersicht 24.1. Nichtinvasive Stresstestung

Eine nichtinvasive Stresstestung ist bei folgenden

Patienten indiziert (■ Abb. 24.6)

- Patienten mit aktiven kardialen Krankheitsprozessen (■ Tab. 24.2)
- Patienten mit mindestens einem klinischen Risikofaktor (■ Abb. 24.1), die sich einer Gefäßoperation unterziehen
- Patienten mit mindestens einem klinischen Risikofaktor (■ Abb. 24.1) und einer schlechten funktionellen Kapazität (<4 MET; ■ Abb. 24.2), die sich einer nichtkardialen Operation mit intermediärem Risiko unterziehen (■ Tab. 24.1)

Bei folgenden Patienten ist die nichtinvasive Stresstestung nicht indiziert

- Patienten ohne klinische Risikofaktoren (■ Abb. 24.1), die sich einer nichtkardialen Operation mit intermediärem Risiko unterziehen (■ Tab. 24.1)
- Alle Patienten, die sich einer Operation mit geringem Risiko unterziehen (■ Tab. 24.1).

Ergibt sich aus der nichtinvasiven Stresstestung der Verdacht auf eine höhergradige KHK, so empfiehlt sich je nach Schweregrad der Ischämien eine definitive Abklärung mit Option auf therapeutische Intervention mithilfe der Koronarangiographie.

24.3.5 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie stellt nach wie vor den Goldstandard zur Diagnose einer KHK dar. Darüber hinaus liefert sie wichtige Informationen hinsichtlich LVEF und Klappenfunktionen. Schließlich bietet sich bei Vorliegen einer oder mehrerer Koronarstenosen die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention durch Angioplastie und/oder Stent-Implantation.

24.4 Therapeutische Optionen

24.4.1 Koronare Revaskularisationen

Eine koronare Revaskularisation kann prinzipiell durch eine PCI mit oder ohne Stent-Implantation oder durch eine ACB erfolgen. Bei Stent-Implantationen sind konventionelle Metal-Stents (BMS) von medikamentenbeschichteten Stents (DES) zu unter-

scheiden. Klasse-I-Empfehlungen zur koronaren Revaskularisation vor einer nichtkardialen Operation werden für die in der ► Übersicht 24.2 beschriebenen Patienten ausgesprochen.

Übersicht 24.2. Klasse-I-Empfehlungen zur koronaren Revaskularisation vor einer nichtkardialen Operation

- Patienten mit akutem STEMI oder NSTEMI
- Patienten mit instabiler Angina pectoris
- Patienten mit stabiler Angina pectoris und
- Hauptstammstenose
- koronarer Dreifgefäßerkrankung, insbesondere mit einer LVEF <50%
- koronarer Zweifgefäßerkrankung mit proximaler LAD-Stenose, wenn die LVEF <50% ist oder ein Ischämienachweis durch eine nichtinvasive Testung erfolgt ist

Bei Patienten, bei denen eine PCI die Linderung kardialer Symptome ermöglicht und die sich innerhalb der folgenden 12 Monate einer nichtkardialen Operation unterziehen müssen, ist eine PTCA oder eine BMS-Implantation wahrscheinlich sinnvoll (Klasse-IIa-Empfehlung). Der Vorteil einer präoperativen koronaren Revaskularisation bei Hochrisikopatienten mit pathologischer DSE und Wandbewegungsstörungen in mindestens 5 Segmenten (Poldermans et al. 2007) sowie bei Niedrigrisikopatienten mit pathologischer DSE in 1–4 Segmenten ist nicht gesichert (Klasse-IIb-Empfehlung). Eine generelle prophylaktische Revaskularisation vor nichtkardialer Operation bei Patienten mit stabiler KHK ist nicht sinnvoll (McFalls et al. 2004).

- Generell ist es das Ziel sämtlicher präoperativer Maßnahmen, den Patienten im Hinblick auf seine kardiale Langzeitprognose zu behandeln, und ihn nicht einfach nur durch die nichtkardiale Operation «hindurchzubringen».

Die mittlerweile eher zurückhaltenden Empfehlungen zur präoperativen Revaskularisierung basieren auf neueren Studien, in denen durch β -Blockade bereits eine deutliche Reduktion des perioperativen Risikos herbeigeführt werden konnte. Diese Patienten profitierten häufig nicht mehr zusätzlich von einer präoperativen Revaskularisation (► Abschn. 24.4.2). Darüber hinaus ist pathophysiologisch weniger das **Ausmaß** einer Koronarstenose, sondern eher die **Plaquestabilität** für das Auftreten einer Koronarthrombose bzw. eines Myokardinfarkts ausschlaggebend, so dass die alleinige Beseitigung von Koronarstenosen nicht unbedingt das Risiko für perioperative Ischämien reduziert.

Aortokoronare Bypassoperation

Für eine operative Revaskularisierung vor einem nichtkardialen Eingriff gelten generell die gleichen Indikationen wie für eine elektive ACB-Operation: Im Allgemeinen sind dies Patienten mit Hauptstammstenose, Patienten mit koronarer Dreifgefäßerkrankung, Patienten mit Zweifgefäßerkrankung, bei denen der proximale R. interventricularis anterior betroffen ist, und solche Patienten, bei denen eine medikamentös oder interventionell nicht hinreichend zu behandelnde koronare Ischämie vorliegt (Eagle et al. 2004).

Die Empfehlungen der AHA/ACC basierten lange auf retrospektiven Kohortenstudien an Patienten, die sich erst relativ lange

24.4 · Therapeutische Optionen

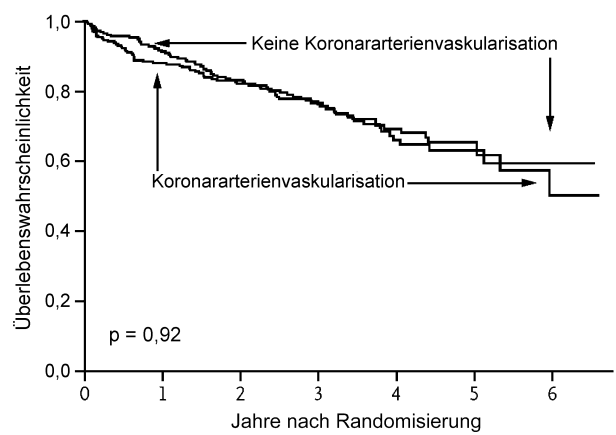
Zeit nach erfolgreicher ACB einer nichtkardialen Operation unterzogen. In der CASS-Studie hatten Patienten mit KHK, die sich einer nichtkardialen Operation mit hohem Risiko unterzogen (abdominale, vaskuläre, thorakale sowie Kopf- und Halsoperationen), nach 10 Jahren ein besseres Überleben im Vergleich zu rein medikamentös behandelten Patienten, wenn sie (im Schnitt 4 Jahre) vor der nichtkardialen Operation durch eine ACB revascularisiert worden waren (Eagle et al. 1997). Die Prognoseverbesserung durch ACB war besonders bei Mehrgefäßerkrankungen und fortgeschrittener Angina bedeutsam. Patienten mit geringem Operationsrisiko profitierten nicht von der ACB. Der Nachteil solcher retrospektiven Analysen ist jedoch, dass hierbei nicht das Risiko der zeitlichen Verschiebung der eigentlich geplanten nichtkardialen Operation durch die vorgenommenen Revaskularisationsmaßnahmen einkalkuliert wird.

Die erste größere, prospektiv randomisierte Studie zu diesem Thema war die CARP-Studie, in der Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (mindestens 2 Risikofaktoren im Sinne des revidierten kardialen Risikoindex; ■ Abb. 24.1) und mindestens einer koronaren Eingefäßerkrankung vor einer größeren Gefäßoperation entweder einer Revaskularisierung (operativ 41%, interventionell 59%) oder einer rein medikamentösen Therapie zugeführt wurden (McFalls et al. 2004). Die Revaskularisierung verzögerte die eigentlich geplante vaskuläre Operation um 36 Tage, führte allerdings zu keiner Reduktion der Dreijahressterblichkeit (■ Abb. 24.3) oder der Häufigkeit perioperativer Myokardinfarkte. Auch in Hochrisikogruppen [z. B. Patienten mit (Ruhe-)Angina pectoris, positivem Stresstest oder koronarer Dreigefäßerkrankung mit LV-Dysfunktion] wurde kein Überlebensvorteil durch die Revaskularisierung beobachtet. Im Vergleich zur CASS-Studie, deren Patientenrekrutierung etwa 25 Jahre früher stattfand, war in der CARP-Studie der überwiegende Teil der Patienten beider Gruppen (ca. 70–80%) mit β -Rezeptorenblockern und Statinen behandelt worden. Diese Daten begründen, warum eine rein prophylaktische Revaskularisierung bei Patienten mit stabilen kardialen Symptomen nicht empfohlen wird.

In einer Subgruppenanalyse der CARP-Studie wiesen Patienten, die interventionell revascularisiert wurden, ein höheres Risiko für einen perioperativen Myokardinfarkt auf als operativ revascularisierte Patienten (17 vs. 7%). Ein Grund hierfür war das unterschiedliche Ausmaß der Revaskularisierung, das durch PCI geringer war als durch ACB. Das Ausmaß der Revaskularisierung korrelierte invers mit dem Risiko eines perioperativen Myokardinfarkts. Die Sterblichkeit war jedoch nicht durch das erhöhte Risiko eines Infarkts in der PCI- gegenüber der ACB-Gruppe erhöht (Ward et al. 2006).

In zwei neueren Studien an Patienten mit 1–2 bzw. 3 oder mehr Risikofaktoren (»Eagle-Kriterien«: Alter >70 Jahre, Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder zerebrovaskulärer Insult), die sich einer größeren Gefäßoperation unterzogen, erbrachte eine präoperative koronare Revaskularisierung (durch ACB oder PCI) keine Reduktion perioperativer Ischämien, kardialer Ereignisse oder der Sterblichkeit (Poldermans et al. 2006, 2007). Allerdings war die Gesamtzahl der revascularisierten Patienten relativ gering (n=12 bzw. 49), und alle Patienten wurden mit einem β -Rezeptorenblocker auf eine Zielherzfrequenz von 60–65/min eingestellt.

Die Studie an Patienten mit intermediärem Risiko (Poldermans et al. 2006) testete, ob überhaupt eine präoperative nichtinvasive Stresstestung dieser Patienten sinnvoll ist. Von den 770 Pa-



■ **Abb. 24.3.** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach nichtkardialer Operation mit oder ohne vorherige Revaskularisation. (Nach den Daten der CARP-Studie; McFalls et al. 2004)

tienten wurden 386 einer DSE unterzogen, und 384 wurden sofort der geplanten Gefäßoperation ohne vorherige Testung zugeführt. Von den getesteten Patienten hatten 287 keine myokardialen Ischämien, 65 Betroffene hatten Ischämien in 1–4 Segmenten, und 34 Patienten zeigten Ischämien in mindestens 5 Segmenten. Von Letzteren wurden 12 revascularisiert (10 PCI, 2 ACB). Die Testung verzögerte die eigentlich geplante Operation um ca. 3 Wochen. Einer der 12 revascularisierten Patienten verstarb noch vor der geplanten Operation an einem rupturierten Aortenaneurysma.

Die Daten dieser jüngsten Studien stellen somit sowohl die präoperative Testung als auch die anschließende Revaskularisierung bei Patienten mit intermediärem Risiko infrage, wenn die Patienten mit einem β -Rezeptorenblocker behandelt werden, und erklären die zurückhaltenden Empfehlungen der AHA/ACC zur präoperativen Revaskularisierung (► Abschn. 24.4.1; Empfehlungsgrad IIb; Fleisher et al. 2009).

Perkutane Koronarintervention

- Nach heutiger Datenlage führt die PCI vor einer nichtkardialen Operation zu keiner Risikoreduktion.

Die AHA/ACC empfehlen daher in ihren Richtlinien, die Indikation zur präoperativen PCI genauso zu stellen wie bei Patienten ohne Operation. Patienten mit STEMI, NSTEMI und akutem Koronarsyndrom profitieren prinzipiell von einem akuten interventionellen Vorgehen. Bei Patienten mit Angina pectoris stellt ein Koronarbefund, der nicht die Kriterien zur Bypassoperation erfüllt, jedoch kritische Stenosen (>70%) von Gefäßen aufweist, die relevante Myokardareale versorgen, eine Indikation zur PCI dar.

Die Implantation eines Stents in eine Koronararterie verringert die Restenoserate gegenüber der alleinigen PTCA. Allerdings führt die Stent-Implantation zur Verletzung des Gefäßendothels und der Media. Dies ruft eine lokale inflammatorische Reaktion mit Hyperkoagulabilität hervor und birgt das Risiko akuter Stent-Thrombosierungen. Um dies zu verhindern, werden bis zur Endothelialisierung der Stent-Streben Thienopyridine (z. B. Clopidogrel oder Prasugrel) in Kombination mit ASS verabreicht. Bei konventionellen Metal-Stents (BMS) wird diese kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung für 4 Wochen durchgeführt. Trotz Stent-Implantation verbleibt allerdings noch immer

ein Restenoserisiko von etwa 15–30% pro Jahr. Die medikamentenbeschichteten DES reduzieren zwar das Risiko einer Restenose, doch kommt es aufgrund der antiproliferativen Wirkung des freigesetzten Medikaments zu einer verzögerten Endothelialisierung der Stent-Streben.

! Cave

Für DES ist das Risiko einer Stent-Thrombose deutlich verlängert, sodass die Gabe von ASS und Thienopyridin für mindestens 12 Monate empfohlen wird (Empfehlungsgrad IB).

Im Fall einer geplanten oder bei einer ungeplanten nichtkardialen Operation erhöht die kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung das Blutungsrisiko. Auf der anderen Seite kann es aber durch Absetzen der aggregationshemmenden Medikation zu katastrophalen Verläufen mit In-Stent-Thrombosen, Myokardinfarkt und Tod kommen.

- Eine elektive nichtkardiale Operation sollte, wenn möglich, für folgende Mindestzeiträume nach einer PCI zurückgestellt werden:
 - nach alleiniger PTCA: 2–4 Wochen,
 - nach BMS-Implantation: 4–6 Wochen,
 - nach DES-Implantation: 12 Monate.

Je früher die nichtkardiale Operation **nach diesem Intervall** durchgeführt wird, desto geringer ist das Risiko einer Restenose. Die nichtkardiale Operation sollte daher z. B. nach BMS-Implantation nicht länger als um 12 Wochen verschoben werden. Wenn sich die nichtkardiale Operation jedoch nicht aufschieben lässt, sollte bei Operationen mit geringem Blutungsrisiko die duale aggregationshemmende Therapie fortgesetzt werden. In jedem Fall sollte aber die Therapie mit ASS fortgesetzt werden, und die Thienopyridingabe so früh wie möglich wieder reinitiiert werden.

24.4.2 Medikamentöse Therapie

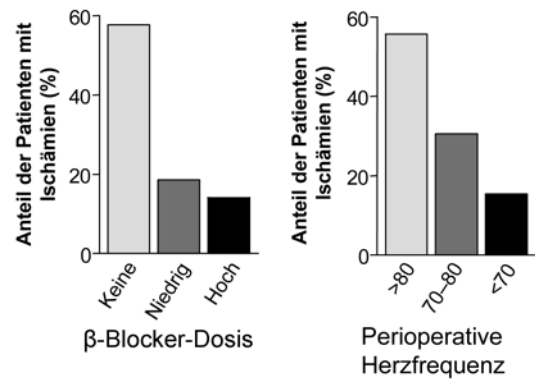
β-Rezeptorenblocker

Eine Reihe von prospektiven Studien untersuchte den Effekt von β-Rezeptorenblockern auf das perioperative Risiko. In einer der ersten Studien an 200 Patienten, die sich einer nichtkardialen Operation unterzogen, reduzierte der β-Rezeptorenblocker Atenolol die Gesamt- bzw. kardiovaskuläre Sterblichkeit um 55 bzw. 65% (Mangano et al. 1996). Obwohl die Atenololtherapie unmittelbar präoperativ initiiert und nur bis zum siebten postoperativen Tag weitergeführt wurde, entwickelte sich der Überlebensvorteil für Atenolol erst 6–8 Monate nach der Operation und blieb von da an über den restlichen Zeitverlauf (bis 2 Jahre postoperativ) konstant.

Insbesondere an den ersten beiden postoperativen Tagen kommt es bei Patienten, die eine erhöhte TnI-Konzentration als Zeichen einer myokardialen Ischämie aufweisen, zu einem Anstieg der Plasmakatecholaminspiegel und der Herzfrequenz. Die perioperative Atenololgabe reduzierte die Inzidenz myokardialer Ischämien um 49 und 37% in den ersten 2 bzw. 7 postoperativen Tagen.

- β-Rezeptorenblocker gewährleisten durch Antagonisierung katecholamininduzierter Tachykardien eine wirksame Protektion gegen perioperative Ischämien.

Dies wurde durch eine neuere Studie (Feringa et al. 2006) bestätigt, in der die Dosis des verwendeten β-Rezeptorenblockers so-



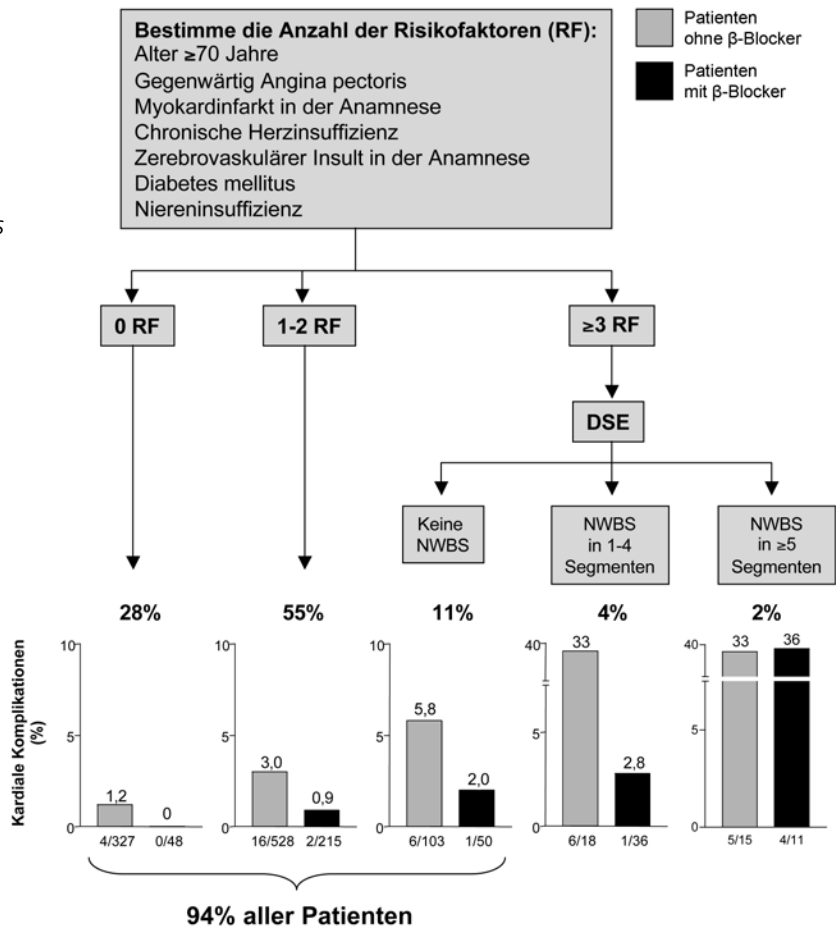
■ **Abb. 24.4.** Auftreten postoperativer myokardialer Ischämien in Abhängigkeit von der β-Rezeptorenblocker-Dosis und der erzielten Herzfrequenz. (Mod. nach Feringa et al. 2006)

wie das Ausmaß der Herzfrequenzreduktion invers mit dem Risiko für perioperative Ischämien korrelierte (■ Abb. 24.4). Das bedeutet, dass Patienten vor einer nichtkardialen Operation auf eine Zielherzfrequenz von 60–65/min eingestellt werden sollte, um den maximalen Benefit der β-Blockade zu erfahren. Länger wirksame β-Rezeptorenblocker (Atenolol, Bisoprolol) scheinen kürzer wirksamen β-Rezeptorenblockern (**Metoprololtartrat**, nicht -succinat) überlegen zu sein. Ein abruptes präoperatives Absetzen von β-Rezeptorenblockern führt hingegen durch Sensibilisierung von β-Adrenozeptoren («Rebound-Phänomen») zu einem dramatischen Anstieg perioperativer Myokardinfarkte und der Sterblichkeit.

Die erwähnte Studie mit Atenolol (Mangano et al. 1996) wurde an Patienten durchgeführt, die insgesamt ein mittelgradiges perioperatives Risiko aufwiesen. Im Gegensatz dazu wurden in der DECREASE-Studie (Poldermans et al. 1999) Patienten mit sehr hohem Risiko (gefäßchirurgischer Eingriff, mindestens ein kardialer Risikofaktor und positiver DSE-Befund) untersucht. In dieser Hochrisikogruppe reduzierte der β-Rezeptorenblocker Bisoprolol die perioperative Sterblichkeit um 90%. Im Gegensatz zu der Atenololstudie (Mangano et al. 1996) wurde die Bisoprololtherapie aber bereits einen Monat präoperativ begonnen und postoperativ nicht mehr abgesetzt. Während Atenolol in der perioperativen Phase (also bis 28 Tage postoperativ) bei einer relativ geringen Gesamtfallzahl von Komplikationen keine signifikante Verbesserung der Morbidität oder Sterblichkeit erbrachte (Mangano et al. 1996), verbesserte Bisoprolol die Prognose bereits in diesem Zeitraum bei Hochrisikopatienten erheblich (Poldermans et al. 1999). Dieser Überlebensvorteil durch β-Blockade setzte sich über 2 Jahre postoperativ fort.

In einer retrospektiven Analyse der DECREASE-Studie untersuchten Boersma et al. (2001), bei welchen Patienten eine DSE zur weiteren präoperativen Risikoevaluation sinnvoll ist. Hierbei wurde die Risikoreduktion durch β-Blockade bei der Entscheidungsfindung miteinbezogen (■ Abb. 24.5). Patienten ohne Risikofaktoren hatten ein äußerst geringes perioperatives Risiko, auch ohne β-Rezeptorenblocker. Bei Patienten mit 1 oder 2 Risikofaktoren senkten β-Rezeptorenblocker das Risiko von 3 auf 0,9%. Da 83% aller Patienten diesen ersten beiden Gruppen zuzuordnen waren, erscheint in der Mehrzahl der Fälle eine perioperative β-Rezeptorenblocker-Therapie anstelle weiterer (zeit- und kostenintensiver) kardialer Stresstestung ausreichend, um das Risiko unter 1% zu halten.

■ **Abb. 24.5.** Perioperatives Risiko für Tod oder Myokardinfarkt in den jeweiligen Subpopulationen der Studie von Boersma et al. (2001). Die Prozentzahlen repräsentieren den Anteil der jeweiligen Subgruppe an der Gesamtzahl der Studienpatienten (n=1351). Die Zahlen unter den Säulen geben die Anzahl der Komplikationen/Anzahl der Patienten wieder. *RF* Risikofaktoren, *DSE* Dobutamin-Stress-Echokardiographie, *NWBS* neu auftretende Wandbewegungsstörungen



Bei den 17% der Patienten, die 3 oder mehr Risikofaktoren aufwiesen, stellte die DSE jedoch eine Entscheidungshilfe hinsichtlich des weiteren Procederes dar. Wenn sich im DSE keine Hinweise auf eine Ischämie ergaben, reichte ebenfalls die einfache β -Blockade aus, um das Risiko der Patienten auf 2% zu senken. Patienten mit geringen bis mittelgradigen Ischämien (neu auftretende Wandbewegungsstörungen in 1–4 Segmenten) profitierten, ähnlich wie die Patienten der DECREASE-Studie, maximal von der β -Rezeptorenblocker-Therapie, die das Risiko von 33 auf 3% senkte. Nur die 2% der Patienten, die extensive Ischämien in 5 oder mehr Segmenten aufwiesen, hatten trotz β -Blockade ein extrem hohes Risiko (etwa 35%).

Die bereits in ► Abschn. 24.4.1 diskutierte DECREASE-V-Studie (Poldermans et al. 2007) widmete sich eben diesen Patienten mit extrem hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen (Patienten mit 3 oder mehr Risikofaktoren und neuen Wandbewegungsstörungen in mindestens 5 Segmenten, die sich einer großen Gefäßoperation unterzogen). Alle 101 Patienten wurden mit einem β -Rezeptorenblocker behandelt und entweder einer Revaskularisation oder direkt der geplanten nichtkardialen Operation ohne Revaskularisation zugeführt. Erstaunlicherweise wurde, ähnlich wie bei Patienten mit intermediärem Risiko in der CARP-Studie (McFalls et al. 2004), durch die Revaskularisation kein Überlebensvorteil herbeigeführt. Somit scheinen diese Hochrisikopatienten weder von β -Rezeptorenblockern (■ Abb. 24.5) noch von einer Revaskularisation zu profitieren.

Dies wirft die Frage auf, ob die Durchführung der nichtkardialen Operation bei diesen Patienten überhaupt sinnvoll ist. Abdominale Aortenaneurysmata haben bei einem Durchmesser von 5, 6 und 7 cm ein jährliches Rupturrisiko von 4, 7 resp. 20%. Dies sollte im Einzelfall gegen die perioperative Sterblichkeitsrate dieser Patienten abgewogen werden, die sich trotz β -Rezeptorenblocker mit oder ohne Revaskularisation auf 49 bzw. 44% nach einem Jahr beläuft (Poldermans et al. 2007). Eventuell könnte hier in Zukunft die weniger invasive endovaskuläre Sanierung von Aneurysmata eine prognostische Verbesserung herbeiführen.

Wie bereits im ► Abschn. 24.4.1 erwähnt, wirft die effektive Risikoreduktion durch β -Rezeptorenblocker-Therapie die Frage auf, ob Patienten mit intermediärem (aber auch hohem) kardiovaskulären Risiko überhaupt noch präoperativ nichtinvasiv getestet werden müssen, insbesondere, da eine sich daraus ergebende koronare Revaskularisation angesichts der aktuellen Studienlage ohnehin keinen eindeutigen Überlebensvorteil verspricht (McFalls et al. 2004; Poldermans et al. 2006, 2007). Diese neuen Aspekte werden in den neuen Richtlinien zum praktischen Vorgehen vor einer nichtkardialen Operation umgesetzt (► Abschn. 24.5 und ■ Abb. 24.6). In der POISE-Studie (Devereaux et al. 2008) wurden 8351 Patienten mit Atherosklerose (oder dem Risiko hierfür), die sich einem nichtkardialen operativen Eingriff unterzogen, prospektiv mit Metoprololsuccinat oder Placebo behandelt. Die Therapie wurde nur 2–4 h vor dem operativen Eingriff initiiert (Startdosis 100 mg) und über 30 Tage fortgesetzt.

■ **Tab. 24.3.** Empfehlungen der ESC zur perioperativen β -Blockertherapie (Empfehlungsgrad)

Operation	Keine RF	1 oder mehr RF	KHK oder hohes kardiales Risiko	Patienten, die bereits einen β -Blocker nehmen
Vaskulär (Hochrisiko)	I	I	I	I
Intermediäres Risiko	Ila	Ila	Ila	I
Niedriges Risiko	III	IIb	IIb	I

[RF Risikofaktor; KHK koronare Herzkrankheit]

Obwohl weniger Patienten in der Metoprololgruppe den primären kombinierten Endpunkt erreichten (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher Herzstillstand; 26% relative Risikoreduktion), traten mehr Schlaganfälle und Todesfälle in der Metoprololgruppe auf. Dies wurde u. a. auf ein vermehrtes Auftreten von perioperativen Hypotonien und Bradykardien zurückgeführt.

Eine β -Blockertherapie sollte daher nicht zu abrupt präoperativ eingeleitet, sondern vorsichtig - an Herzfrequenz und Blutdruck angepasst - auftitriert werden. Der optimale Zeitpunkt für die Therapieinitiation ist hierbei 30 Tage bis 1 Woche präoperativ.

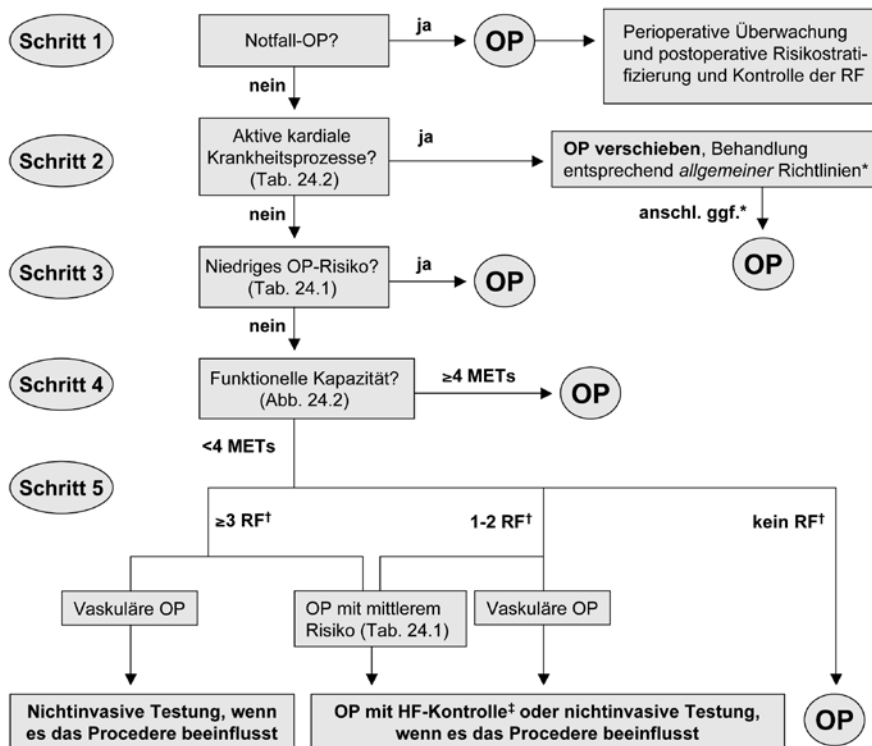
Die aktuellen Empfehlungen zur perioperativen Therapie mit β -Blockern, angelehnt an die Empfehlungen der European Society of Cardiology (Poldermans et al. 2009), sind in ■ Tab. 24.3 zusammengefasst.

Statine

Ein wichtiger Pathomechanismus des akuten Koronarsyndroms ist die Plaqueruptur, die zur raschen Thrombusentstehung und folglich zur kritischen Koronarstenose oder zum kritischen Koronarverschluss führen kann.

- Statine reduzieren die kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit bei Patienten mit stabilen und instabilen koronaren Syndromen.

Der Mechanismus hierfür ist neben der Senkung des Serumcholesterolspiegels die Verbesserung der Endothelfunktion sowie die Verminderung von Entzündungsmediatoren im Plasma, die eine wichtige Rolle bei der Plaquestabilisierung spielen. Da die Mehrzahl der Myokardinfarkte durch eine Plaqueruptur ausgelöst wird, sind Statine eine sinnvolle therapeutische Intervention zur Senkung des perioperativen Risikos.



■ **Abb. 24.6.** Empfehlungen der AHA/ACC zum Vorgehen bei perioperativer Risikoevaluation vor einer nichtkardialen Operation. OP Operation, RF Risikofaktor(en), MET metabolische Äquivalente, HF Herzfrequenz. *Die Empfehlungen zur postinterventionellen kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung sind zu beachten (► Abschn. 24.4.1). †Risiko-

faktoren: ischämische Herzerkrankung, kompensierte oder vorherige Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und zerebrovaskuläre Erkrankungen; †Herzfrequenzreduktion auf eine Zielfrequenz von 60–65/min. (Nach Fleisher et al. 2009)

Übersicht 24.3. Evaluation des perioperativen Risikos

Schritt 1: Wie dringlich ist die nichtkardiale Operation?

Notfalloperationen müssen ohne weitere ausführliche Risikoevaluation sofort durchgeführt werden. Der konsultierte Kardiologe sollte dennoch Empfehlungen für das perioperative Management (Medikation, Überwachung etc.) sowie für weitere postoperative Maßnahmen aussprechen.

Schritt 2: Leidet der Patient an einem der in Tab. 24.2 aufgelisteten aktiven kardialen Krankheitsprozesse?

Wenn nicht, wird mit **Schritt 3** weiter verfahren. Wenn doch, sollte eine elektive nichtkardiale Operation zugunsten einer eindeutigen Klärung und Behandlung des kardialen Problems verschoben werden. In Abhängigkeit der Ergebnisse einer kardialen Testung bzw. koronarinvasiven Diagnostik und nach Abwägung des Risikos, das durch die Verschiebung der nichtkardialen Operation resultiert, könnte ggf. nach Maximierung der medikamentösen Therapie mit der nichtkardialen Operation fortgefahren werden. Es sind hierbei die Empfehlungen zur postinterventionellen kombinierten Thrombozytenaggregationshemmung zu beachten (► Abschn. 24.4.1 »Perkutane Koronarinterventionen«).

Schritt 3: Soll sich der Patient einem nichtkardialen Eingriff mit geringem Risiko unterziehen?

Wenn ja, sollte ohne weitere Testung mit der geplanten Operation fortgefahren werden, da bei stabilen Patienten eine weitere Testung keine bedeutsame therapeutische Relevanz hätte.

Schritt 4: Wie ist die funktionelle Kapazität des Patienten?

Diese korreliert gut mit dem perioperativen Risiko. Bei asymptomatischen Patienten mit guter funktioneller Kapazität (>4 MET; ■ Abb. 24.2) kann mit der geplanten Operation ohne weitere Testung fortgefahren werden. Dieser Schritt ist im klinischen Alltag von besonderer Bedeutung, da letztlich alle klinisch stabilen Patienten, die in der Lage sind, eine oder mehrere Etagen Treppen zu steigen, der nichtkardialen Operation (unabhängig vom operationsspezifischen Risiko) **ohne weitere Testung** zugeführt werden könnten. Patienten mit einer bekannten KHK oder mindestens einem Risikofaktor sollten mit β -Rezeptorenblockern auf eine Herzfrequenz von 60–65/min eingestellt werden.

Schritt 5: Weist der Patient eine schlechte funktionelle Kapazität (<4 MET) oder Symptome einer KHK auf?

Dann sollte die Anzahl der klinischen Risikofaktoren (■ Abb. 24.1) das weitere Vorgehen bestimmen. Ohne Risikofaktoren kann der Patient sofort der nichtkardialen Operation zugeführt werden. Bei 1 oder 2 Risikofaktoren reicht nach heutiger Datenlage unabhängig vom operationsspezifischen Risiko die Herzfrequenzkontrolle (60–65/min) durch β -Rezeptorenblocker aus. Falls es jedoch eine therapeutische Konsequenz hat, kann zu diesem Zeitpunkt auch eine nichtinvasive Testung erfolgen. Bei 3 oder mehr Risikofaktoren ist das Operationsrisiko von Bedeutung (■ Tab. 24.1). Bei Operationen mit intermediärem Risiko ist ebenfalls die Herzfrequenzkontrolle mit β -Rezeptorenblockern hinreichend. Bei vaskulären Operationen, aber ggf. auch nichtvaskulären Operationen mit intermediärem Risiko, sollte eine kardiale Testung erwogen werden.

Nach einigen retrospektiven Studien und Metaanalysen wurde kürzlich die erste größere prospektive Studie zur perioperativen Therapie mit Statinen publiziert. In der DECREASE-III-Studie wurden 497 Patienten, die sich einer Gefäßoperation unterzogen, mit Fluvastatin oder Placebo behandelt (Schouten et al. 2009). Statinbehandlung reduzierte das Auftreten von postoperativen Ischämien (–45%) und den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und nichttödlichem Myokardinfarkt (–53%). Es wird daher in den neuesten Leitlinien der ESC empfohlen, bei Patienten, die sich einer Hochrisikooperation unterziehen, eine Statintherapie optimalerweise 30 Tage bis spätestens 1 Woche präoperativ zu initiieren (Klasse-I-Empfehlung). Auch bei Patienten mit mindestens einem Risikofaktor, die sich einer Operation mit mittelgradigem Risiko unterziehen, ist der Einsatz eines Statins sinnvoll (Klasse-IIb-Empfehlung; Fleisher et al. 2009).

Das postoperative Absetzen von Statinen für mindestens 4 Tage ist ein Prädiktor für postoperative myokardiale Nekrosen. Es wird daher empfohlen, dass Patienten, die präoperativ Statine einnehmen, diese auch postoperativ weiter erhalten (Empfehlungsgrad I).

Andere Medikamente

Neben β -Rezeptorenblockern und Statinen wurden insbesondere zentrale α_2 -Adrenozeptoragonisten, Nitroglyzerin sowie Kalziumantagonisten hinsichtlich perioperativ protektiver Wirkungen untersucht.


Obwohl Clonidin, das durch zentrale α_2 -Adrenozeptorstimulation die periphere Katecholaminfreisetzung vermindert, in kleineren prospektiven Studien die Inzidenz perioperativer Ischämien und sogar der perioperativen Sterblichkeit senkte,

konnte in einer groß angelegten Studie an 1900 Patienten mit bekannter KHK i.v. appliziertes Mivazerol weder die perioperative Sterblichkeit noch die Inzidenz von Myokardinfarkten vermindern. Lediglich eine vorab definierte Subgruppe von Patienten, die sich einem gefäßchirurgischem Eingriff unterzogen ($n=904$), profitierte von Mivazerol hinsichtlich der Kombination dieser beiden Endpunkte. Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage wird daher eine perioperative Therapie mit α_2 -Agonisten lediglich zur Kontrolle einer Hypertonie bei Patienten mit KHK und mindestens einem Risikofaktor empfohlen (Empfehlungsgrad IIb).

In insgesamt 3 randomisierten, placebokontrollierten Studien mit prophylaktischer Gabe von Nitroglyzerin oder dem Kalziumantagonisten Diltiazem konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich kardialer Komplikationen nachgewiesen werden. In einer neueren Metaanalyse wurde jedoch beobachtet, dass Kalziumantagonisten (insbesonder Diltiazem) perioperative Ischämien, supraventrikulären Arrhythmien und (in Post-hoc-Analysen) auch das Auftreten von Myokardinfarkten und Tod reduzierten.

24.5 Praktisches Vorgehen zur perioperativen Risikoevaluierung und -reduktion

In der neuesten Version der Richtlinien der AHA und ACC (Fleisher et al. 2009) werden insbesondere die in den letzten 7 Jahren publizierten Studien zur perioperativen Risikoreduktion durch β -Rezeptorenblocker, präoperative Testung und Revaskularisation berücksichtigt. Es ergeben sich hierdurch deutlich ver-

24
einfache und somit vermutlich auch wirtschaftlichere Empfehlungen gegenüber der Version aus 2002, da in einer Vielzahl der Fälle auf umfangreiche Testung zugunsten einer rechtzeitigen Initiierung von β -Rezeptorenblockern verzichtet werden kann. Der Entscheidungsbaum ist in  Abb. 24.6 dargestellt.

Literatur

- Boersma E, Poldermans D, Bax J et al. (2001) Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *JAMA* 285: 1865–1873
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S et al. (2008) Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 371(9627): 1839–1847
- Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC et al. (1997) Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. *Coronary Artery Surgery Study. Circulation* 96: 1882–1887
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al. (2004) ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 110: e340–437
- Feringa HH, Bax JJ, Boersma E et al. (2006) High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 114: I344–349
- Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al. (2009) ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 120(21): e169–276
- Froehlich JB, Karavite D, Russman PL et al. (2002) American College of Cardiology/American Heart Association preoperative assessment guidelines reduce resource utilization before aortic surgery. *J Vasc Surg* 36: 758–763
- Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR et al. (1977) Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 297: 845–850
- Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. (1999) Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 100: 1043–1049
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I (1996) Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multi-center Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med* 335: 1713–1720
- McFalls EO, Ward HB, Moritz TE et al. (2004) Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 351: 2795–2804
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ et al. (1999) The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 341: 1789–1794
- Poldermans D, Bax JJ, Schouten O et al. (2006) Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol* 48: 964–969
- Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R et al. (2007) A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 49: 1763–1769
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al. (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 30(22): 2769–2812
- Schouten O, Boersma E, Hoeks SE et al. (2009) Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 361(10): 980–989
- Ward HB, Kelly RF, Thottapurathu L et al. (2006) Coronary artery bypass grafting is superior to percutaneous coronary intervention in prevention of perioperative myocardial infarctions during subsequent vascular surgery. *Ann Thorac Surg* 82: 795–800; discussion 800–791

Kardiales Trauma

U.C. Hoppe, E. Erdmann

25.1 Ätiologie und Pathogenese – 505

- 25.1.1 Penetrierende Verletzungen – 505
- 25.1.2 Stumpfe Verletzungen – 505

25.2 Morphologie und Symptomatik – 505

- 25.2.1 Perikard – 506
- 25.2.2 Myokard – 506
- 25.2.3 Koronargefäße – 506
- 25.2.4 Herzklappenapparat – 507

25.3 Klinische Symptome – 507

- 25.3.1 Inspektion und Palpitation – 507
- 25.3.2 Auskultation – 507

25.4 Diagnostik – 507

- 25.4.1 Elektrokardiogramm – 507
- 25.4.2 Laborparameter – 507
- 25.4.3 Thoraxröntgenaufnahme – 507

- 25.4.4 Echokardiographie – 507
- 25.4.5 Herzkatheter – 507
- 25.4.6 Weitere Bildgebung – 508

25.5 Therapie – 508

- 25.5.1 Penetrierende Verletzungen – 508
- 25.5.2 Stumpfe Verletzungen – 508

25.6 Verlauf und Prognose – 508

- 25.6.1 Mortalität – 508
- 25.6.2 Folgestörungen – 508
- 25.6.3 Gutachterliche Aspekte – 508

25.7 Elektrotrauma – 508

- 25.7.1 Blitzschlag – 508
- 25.7.2 Elektraunfälle in Haushalt und Beruf – 509

Literatur – 509



Thoraxverletzungen sind für 25% aller traumatisch bedingten Todesfälle verantwortlich. Hiervon sind je nach Art der Gewalteinwirkung bis zu 95% auf kardiale Verletzungen zurückzuführen. Eine Herzbeteiligung kann sowohl bei penetrierenden als auch bei stumpfen Traumen auftreten.

25.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathomechanismen kardialer Traumen sind in der ► Übersicht 25.1 zusammengestellt.

Übersicht 25.1. Pathomechanismen kardialer Traumen

Penetrierende Verletzungen

- Niedrige Geschwindigkeit (z. B. Messer, Pfähle)
- Hohe Geschwindigkeit (z. B. Geschosse)

Stumpfe Verletzungen

- Dezelerations- oder Akzelerationstraumen (z. B. Verkehrsunfall)
- Thoraxkompression, evtl. mit Coup- und Contrecouptrauma (z. B. Steuerradverletzung, Sturz, Detonation, externe Herzmassage)
- Plötzliche Kompression von Abdomen/unteren Extremitäten mit transdiaphragmaler Druckübertragung (»hydraulic ram effect«)

25.1.1 Penetrierende Verletzungen

Bei penetrierenden Verletzungen handelt es sich zumeist um Stich- oder in steigendem Maß um Schussverletzungen. Neben Messern und Geschossen können jedoch auch Splitter, Nägel und Pfähle oder dislozierte Rippen- und Sternumfragmente zu penetrierenden kardialen Traumen führen. Als iatrogene Ursachen wurden Perforationen durch Schrittmachersonden, Katheter oder endomyokardiale Biopsien beschrieben.

25.1.2 Stumpfe Verletzungen

Herzverletzungen bei stumpfen Thoraxtraumen treten am häufigsten durch Verkehrsunfälle auf. Seltener Ursachen sind Trittsverletzungen, Stürze, Berufs- und Sportunfälle oder iatrogene Verletzungen im Rahmen einer Reanimation (Hoppe u. Erdmann 1997). Bereits Krafteinwirkungen mit Geschwindigkeiten unter 50 km/h können morphologische Myokardschäden hervorrufen. Die Inzidenz einer Myokardcontusio bei stumpfem Thoraxtrauma liegt zwischen 3 und 76% und stellt damit die häufigste Herzverletzung dar. Die große Streuung spiegelt die Schwierigkeit der Diagnose wider. Eine kardiale Schädigung bei stumpfem Trauma kann auf verschiedenen Pathomechanismen beruhen (► Übersicht 25.1).

25.2 Morphologie und Symptomatik

Bei penetrierenden und stumpfen Traumen sind Verletzungen aller kardialer Strukturen möglich (► Übersicht 25.2).

Übersicht 25.2. Folgen traumatischer Herzschädigungen

Perikard

- Perikarditis (evtl. rezidivierend)
- Laceration/Ruptur (evtl. kardiale Luxation/Herniation)
- Tamponade
- Konstriktive Perikarditis/Verkalkung

Myokard

- Contusio/Commotio
- Laceration/Ruptur
- Septumdefekte
- Aneurysma/Pseudoaneurysma

Herzklappenapparat

- Klappenaustriss/-perforation
- Papillarmuskelausriss/-nekrose
- Abriss der Chordae

Koronargefäße

- Laceration/Ruptur/Fisteln
- Okklusion (Thrombose, Embolie, Spasmus)
- Kompression (Ödem, Hämatom)

25.2.1 Perikard

Perikarditis

Nach stumpfen Traumen wird häufig eine Perikarditis unterschiedlichen Ausmaßes als alleinige Traumafolge oder als Begleitperikarditis bei Myokardcontusio beobachtet. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten zeigt sich Wochen oder Monate nach stumpfem Thoraxtrauma ein postkardiotomieähnliches Syndrom. Im Verlauf von Monaten bis Jahren können, besonders nach perikardialer Blutung, Perikardverkalkungen und eine konstriktive Perikarditis mit typischen Zeichen einer restriktiven Kardiomyopathie entstehen.

Perikardtampnade

Eine Herzampnade wird meist durch eine Perikard- und/oder Myokardlaceration bzw. -ruptur verursacht, kann jedoch auch bei Verletzung der Koronarien oder der intraperikardialen Anteile der großen Gefäße auftreten.

Perikardlaceration/-ruptur

Eine Laceration oder Ruptur des Perikards kann bei penetrierenden oder stumpfen Verletzungen auftreten. Perikardlacerationen nach penetrierenden Traumen sind selten isolierte Verletzungen. Besteht die Möglichkeit einer freien Flüssigkeitsdrainage aus dem Perikardbeutel, kann es im Rahmen einer Perikardlaceration/-ruptur zu einem Hämatothorax kommen. Bei einer Perikardverklebung bzw. -deckung durch andere Strukturen wie Lungengewebe kann eine Herzampnade resultieren (s. oben).

- Bei Perikardeinrissen wurden meist linkspleuroperikardiale Herzluxationen oder -herniationen beschrieben, die z. T. bei asymptomatischen Patienten erst nach Monaten auffallen. Die Gefahr einer kardialen Inkarceration ist bei mittelgroßen Perikardeinrissen von etwa 8–12 cm besonders hoch.

25.2.2 Myokard

Myokardcontusio/-commotio

Die häufigste Myokardverletzung bei stumpfer Traumatisierung stellt die Contusio dar. Im Gegensatz zur Myokardcommotio, bei der Arrhythmien ohne nachweisbare strukturelle Myokardschäden auftreten, ist die Contusio durch morphologische Veränderungen, vergleichbar mit einem Infarkt- oder Postinfarktbild, gekennzeichnet (Maron et al. 2010).

Die häufigsten Symptome einer Myokardcontusio sind thorakale Schmerzen, die typischerweise wie bei einem Myokardinfarkt nicht auf Nitropräparate ansprechen. Funktionelle Einschränkungen einer kardialen Contusio entsprechen dem Ausmaß der Gewebeschädigung und können bis zur Herzinsuffizienz führen.

- Sowohl bei einer Myokardcontusio als auch -commotio wurden verschiedenste Arrhythmien und sogar plötzliche Herztodesfälle beschrieben (Vougiouklakis et al. 2005).

Myokardlaceration/-ruptur

Myokardlacerationen bzw. -rupturen der freien Wand führen in der Mehrzahl zum akuten Tod durch Verblutung oder eine akute Herzampnade. Nur einzelne Verletzte überleben durch eine sofortige Notoperation. Eine besonders schlechte Prognose haben Schussverletzungen des linken Ventrikels. Bei sehr kleinen Defekten hingegen können Verletzungen dünnwandiger Strukturen wie z. B. der Vorhofwand, die sich nicht selbst verschließen können, einen ungünstigeren Verlauf nehmen als Verletzungen vergleichbarer Größe im Ventrikelmyokard.

Septumdefekte

Septumdefekte werden nach penetrierenden und nichtpenetrierenden Verletzungen beobachtet und können auch erst nach Tagen oder Jahren durch Nekrosen- bzw. Narbenruptur entstehen.

25.2.3 Koronargefäße

Koronarien ohne Wandvorschädigung

Durch direkte Krafteinwirkung oder Scherkräfte können Verletzungen aller oder einzelner Wandstrukturen der Koronargefäße auftreten. Bei inkompletten Wandeinrissen, die sich auf einzelne Schichten beschränken, resultieren Aneurysmen, Dissektionen, Koronarfisteln oder Intimaläsionen mit evtl. nachfolgender Thrombose und Myokardinfarzierung. Myokardschäden ohne koronare Wandverletzung können durch einen Gefäßspasmus bzw. Thrombus als passageres endoluminales Hindernis oder durch ein Ödem bzw. Hämatom mit extraluminale Kompression bedingt sein. Differenzialdiagnostisch ist eine Myokardcontusio schwer abgrenzbar.

Vorgeschädigte Koronargefäße

Arteriosklerotisch veränderte Gefäße sind besonders durch Intimaeinrisse und konsekutive thrombotische Auflagerungen gefährdet.

- Aortokoronare Bypässe, die im Gegensatz zu Koronararterien nicht von Myokard und epikardialen Fettgewebe umschlossen werden, sind durch ihren ungeschützten freien Verlauf besonders verletzungsgefährdet.

25.2.4 Herzklappenapparat

Die Häufigkeit einer Beteiligung des Klappenapparates bei Thoraxtraumen beträgt etwa 0,05%. Besonders gefährdet sind vorge-schädigte Herzklappen. Hämodynamisch tritt meist eine akute Klappeninsuffizienz unterschiedlichen Schweregrades auf, die aufgrund der fehlenden ventrikulären Adaptationsmöglichkeit schnell zu einer kardialen Dekompensation führen kann.

Lokalisation

Wegen der höheren Druckbelastung werden bei stumpfem Trauma die linksventrikulären Klappen häufiger geschädigt, besonders die Aortenklappe, die bevorzugt am Anulus einreißt. Verletzungen der Atrioventrikularklappen sind an den Segeln oder öf-ter an den Papillarmuskeln und den Chordae lokalisiert.

25.3 Klinische Symptome

25.3.1 Inspektion und Palpitation

Schwere kardiale Verletzungen führen zur akuten Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock.

Differenzialdiagnostisch müssen für eine Schocksymptomatik evtl. verantwortliche Begleitverletzungen wie z. B. eine Milzruptur oder Beckenfrakturen mit großem Blutverlust ausgeschlossen werden. Andererseits kann bei polytraumatisierten Patienten eine Herzbeteiligung durch extrakardiale Unfallfolgen überlagert werden.

Bei penetrierenden Verletzungen kann die Lokalisation einer Eintritts- und ggf. Austrittspforte auf eine Herztraumatisierung hindeuten. Beim stumpfen Trauma sind häufig Frakturen und thorakale bzw. abdominelle Prellungen wegweisend.

- Bei 75% der Patienten mit gesicherter Myokardcontusio fanden sich Prellmarken. Ein besonderer Wert kommt daher einer ge-nauen körperlichen Untersuchung mit Befunddokumentation zu. Das Fehlen von Frakturen oder externen Verletzungen schließt jedoch nie eine kardiale Schädigung aus.

25.3.2 Auskultation

Bei der Auskultation weisen pathologische Strömungsgeräusche auf Klappenvitien oder eine Septumperforation, Perikardreiben auf eine Perikardläsion hin. Ein fixiert gespaltener zweiter Herz-ton kann Ausdruck eines Vorhofseptumdefektes, ein dritter Herz-ton das erste Zeichen einer kardialen Dekompensation sein.

25.4 Diagnostik

Die Diagnose einer kardialen Beteiligung bei Traumpatienten kann schwierig sein, da zum einen die kardiale Schädigung oft durch extrakardiale Verletzungen überlagert wird und es andererseits keine diagnostische Methode gibt, die sich als Goldstandard eignet.

Nach penetrierenden Verletzungen sollte in der Regel eine sofortige explorative Thorakotomie erfolgen. Nur in unklaren Fällen hat sich eine präoperative Echokardiographie als hilfreich erwiesen. Eine diagnostische Perikardpunktion hat nur bei posi-

tivem Befund einen Aussagewert und kann dann vorübergehend entlastend sein, ist jedoch in bis zu 25% der Fälle falsch-negativ.

Bei allen akut vital gefährdeten Patienten mit sicherem kardialen Trauma sollte dann nach der operativen Primärvorsorgung, bei den übrigen Patienten mit Verdacht auf eine kardiale Verletzung direkt nach Erreichen des Krankenhauses eine genaue Abklärung durchgeführt werden.

25.4.1 Elektrokardiogramm

Bei jedem Patienten mit Thorax- oder Abdomentrauma sollte umgehend ein EKG registriert werden. Obwohl das EKG nur eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität besitzt, gilt es im positiven Fall trotzdem als der beste verfügbare Prädiktor für eine Myokardcontusio bzw. -commotio, die in 40–83% der Fälle mit EKG-Veränderungen einhergehen (verschiedene Arrhythmien, Repolarisationsstörungen).

25.4.2 Laborparameter

Die Bestimmung der Gesamt-CK ist bei Traumpatienten unspezifisch. Eine signifikante Erhöhung der CK-MB-Fraktion macht eine Herzbeteiligung wahrscheinlich, ist jedoch als alleiniger Parameter ebenfalls unzuverlässig, da das MB-Isoenzym auch in anderen Geweben wie z. B. Dünndarm, Leber, Skelettmuskulatur, Blase und Diaphragma (bis zu 25% des Myokardgehaltes) vorkommt.

Trotz hoher Kardiospezifität von TnT und TnI liegt der positiv-prädiktive Wert erhöhter Serumspiegel für das Vorliegen einer Contusio bei <50%, bei jedoch hohem negativ-prädiktiven Wert von 93%. Da Tn-Titer und auch CK-Werte erst mit einer Latenz ansteigen können, sollten bei jedem Patienten nach stumpfem Abdomen- oder Thoraxtrauma mit initial normalen Serumwerten Verlaufskontrollen über 24–72 h erfolgen.

25.4.3 Thoraxröntgenaufnahme

Die Thoraxröntgenaufnahme hat meist nur bei schweren Herzverletzungen eine diagnostische Bedeutung (Mediastinalverbreiterung, Pleuraerguss, Pneumoperikard). Eine pathologische Konfiguration bzw. Position der Herzsilhouette macht eine Herzluxation/-herniation oder eine Perikardtamponade wahrscheinlich.

25.4.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie stellt eine sehr gute nichtinvasive Methode zur Erfassung von Perikardergüssen, Klappenverletzungen, intrakardialen Shunt-Verbindungen und myokardialen Wandbewegungsstörungen dar. Die TEE hat sich als deutlich sensitiver im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie erwiesen.

25.4.5 Herzkatheter

Bei Verdacht auf eine Koronarschädigung und bei pathologischem oder selten unschlüssigem Echokardiographiebefund ist die invasive Diagnostik mit Möglichkeit der Akutkoronarintervention indiziert.

25.4.6 Weitere Bildgebung

Myokardszintigraphien wurden zum Nachweis myokardialer Schädigungen nach stumpfem Thoraxtrauma eingesetzt. Computertomographie und Magnetresonanztomographie sind komplexen Läsionen (z. B. bei Verdacht auf Begleittrauma der großen Gefäße) vorbehalten.

25.5 Therapie

25.5.1 Penetrierende Verletzungen

- Bei penetrierenden kardialen Verletzungen sind sofortige explorative Thorakotomie und chirurgische Versorgung ohne zeitaufwendige Diagnostik indiziert.

Eine zweizeitig beim stabilen Patienten durchgeführte postoperative Abklärung ergibt in 5–6% der Fälle eine begleitende, primär nichterfasste intrakardiale Verletzung, die einen elektiven Zweiteingriff erforderlich macht.

Bei fehlender Notoperationsmöglichkeit kann eine Perikardiozentese zur akuten Dekompression einer Herztamponade lebensrettend sein, ist jedoch in bis zu 25% der Fälle wegen großer Blutkoagel falsch-negativ. Zudem kommt es besonders bei rechtstrialer und rechtsventrikulärer Traumatisierung häufig durch die Entlastung zur erneuten Blutung aus dem Niederdrucksystem, so dass die Perikardpunktion kein kuratives Verfahren darstellt.

25.5.2 Stumpfe Verletzungen

! Cave

Myokardkontusionen werden symptomatisch wie ein Myokardinfarkt behandelt. Eine Antikoagulation oder systemische Lyse ist jedoch nach kardialem Trauma auch bei einer Koronararterienbeteiligung kontraindiziert.

Durch stumpfe Gewalt verursachte perikardiale und myokardiale Rupturen müssen wie entsprechende penetrierende Verletzungen fast immer notfallmäßig operativ versorgt werden.

Die Therapie atrialer und ventrikulärer Septumdefekte richtet sich nach der Größe und dem Shunt-Volumen. Bei kardiopulmonal stabilem Patienten ist zunächst für 3–6 Monate eine abwartende Haltung gerechtfertigt, da spontane Größenabnahmen und Verschlüsse septaler Defekte beschrieben wurden. Perikardergüsse, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Koronarläsionen und Klappenverletzungen werden nach den Richtlinien entsprechender Störungen nichttraumatischer Genese behandelt.

25.6 Verlauf und Prognose

25.6.1 Mortalität

Patienten mit kardialen Traumen erreichen nur zu etwa 10–35% ein Krankenhaus lebend. Patienten, die ein Krankenhaus mit vitalen Funktionen erreichen, haben bei penetrierenden Traumen je nach Verletzungsart eine Sterblichkeitsrate von etwa 10% bei Stich- und >50% bei Schussverletzungen, bei stumpfen Traumen eine Mortalitätsrate von etwa 5% (Soar et al. 2005).

25.6.2 Folgestörungen

Bei Überlebenden zeigen sich unmittelbar oder im Laufe von Tagen bis Jahren nach kardialem Trauma nicht selten Residuen. Nach einer Myokardcontusio werden mit einer Häufigkeit von 50–65% Pumpfunktionsstörungen beobachtet, die mit der prozentualen Schädigung des Myokards korrelieren.

Die Langzeitprognose nach einer Contusio und/oder traumatischen Koronarläsion ist in der Regel jedoch bei den meist ehemals Herzgesunden günstiger als nach Infarkten auf dem Boden einer KHK.

Die Prognose von traumatisch bedingten Klappenvitien, einer Herzinsuffizienz, persistierender intrakardialer Shunt-Verbindungen oder einer Perikarditis ist mit der Prognose entsprechender Störungen nichttraumatischer Genese vergleichbar.

25.6.3 Gutachterliche Aspekte

- Mäßiggradige kardiale Schädigungen können besonders von ehemals herzgesunden jungen Patienten oft monate- oder sogar jahrelang kompensiert werden.

Häufig ist es aufgrund eines beschwerdefreien Intervalls schwierig, einen Kausalzusammenhang mit dem Trauma herzustellen. Besonders wichtig sind eventuelle **Brückensymptome**. Diese können jedoch auch fehlen. Aus Obduktionsbefunden ist bekannt, dass sogar ohne jegliche klinische Symptomatik lange nach einem Thoraxtrauma Residuen einer schweren Herzcontusio vorhanden sein können.

Posttraumatisch muss daher eine möglichst exakte Diagnose gestellt werden. Zudem ist eine genaue und kontinuierliche Dokumentation aller Untersuchungsbefunde einschließlich Verlaufskontrollen unverzichtbar. Soweit rekonstruierbar, sollte auch der Traumahergang schriftlich festgehalten werden.

25.7 Elektrotrauma

Elektrounfälle können in Haushalt und Beruf auftreten oder durch Blitzschlag verursacht werden (Fineschi et al. 2006). Das Ausmaß resultierender kardialer Verletzungen ist von der Stromspannung, der Stromart (Gleich- oder Wechselstrom), dem Gewebewiderstand, der Kontaktdauer sowie der Ein- und Austrittspforte (Reihenfolge Arm-Arm, Arm-Bein, Bein-Bein) abhängig.

25.7.1 Blitzschlag

Bei einem Blitzschlag handelt es sich um einen sehr kurzen Kontakt mit Gleichstrom extrem hoher Spannung (bis zu 1 Mio. V). Die Letalität getroffener Personen liegt bei 20–30%.

- Am Unfallort ist ein Reanimationsversuch nach Blitzschlag im Gegensatz zu den üblichen Erste-Hilfe-Regeln zuerst bei Patienten ohne jegliche vitale Zeichen zu unternehmen, da Personen mit initial vitalen Zeichen in der Regel auch ohne Soforthilfe überleben und die Reanimationserfolgsrate nach Blitzschlag überdurchschnittlich hoch ist (Soar et al. 2005).

Akute Todesfälle nach Blitzschlag beruhen zumeist auf Asystolien oder Apnoe bei zentralnervöser Schädigung.

Ein Blitz kann eine Person direkt treffen, von einem anderen Gegenstand, z. B. Baum, überspringen oder über den Boden fortgeleitet werden. Bei einem direkten Blitzschlag treten neben oberflächlichen Verbrennungen häufig schwerwiegende tiefe Verbrennungen auf, die u. a. zu transmuralen Myokardnekrosen führen können. Außer direkten elektrischen Effekten auf erregbares Gewebe und hitzebedingten Schädigungen spielen pathophysiologisch für verschiedene Organverletzungen **Barotraumen** eine wesentliche Rolle, die durch Druckwellen im Rahmen der starken lokalen Luftüberhitzung entstehen. Auf diesen Pathomechanismus werden auch contusioähnliche kardiale Verletzungen zurückgeführt, die sofort oder verzögert schwerste globale Kontraktionsstörungen und lebensbedrohliche Perikardergüsse verursachen können.

Aufgrund der hohen Inzidenz einer kardialen Beteiligung und des z. T. verzögerten Auftretens schwerer kardialer Dysfunktionen, Arrhythmien und hämodynamisch relevanter Perikardergüsse sollten Personen nach direktem Blitzschlag monitorüberwacht werden.

Springt ein Blitz von einem anderen Gegenstand auf eine Person über, so resultieren typische oberflächliche **Federzeichnungen**. Kardiale Langzeitresiduen wurden nicht beschrieben. Trifft ein über den Boden fortgeleiteter Blitz eine Person, ist mit kardialen Komplikationen oder Folgestörungen ebenfalls in der Regel nicht zu rechnen.

25.7.2 Elektrounfälle in Haushalt und Beruf

Die meisten Elektrounfälle in Haushalt und Beruf treten durch Wechselstrom auf. Der Kontakt mit Wechselstromquellen kann durch Muskeltetanien und eine dadurch resultierende Unfähig-

keit, von der Stromquelle »loszulassen«, prolongiert werden. Wechselstrom wird willkürlich bei 500 V in Hoch- und Niederspannungsstrom unterteilt. Der Kontakt mit Wechselstrom kann zu Myokardnekrosen führen.

Bei Kontakt mit Hochspannungsstrom, aber auch bereits bei Kontakt mit niedriger Haushaltsspannung (120–220 V) besteht ein hohes plötzliches Herztodesrisiko, da die übliche Wechselstromfrequenz von 50–60 Hz die Induktion von Kammerflimmern begünstigt.

- Nach direktem Stromfluss durch den Thorax traten vereinzelt maligne VT erst verspätet auf. Daher ist nach transthorakalem Stromfluss eine Monitorüberwachung für mindestens 24 h zu empfehlen.

Gleichstromquellen in Haushalt und Beruf (z. B. Batterien, Trockenzellen) haben meist nur eine niedrige Spannung (3–24 V). Kontakt mit diesen Stromquellen verursacht in der Regel keine klinisch relevanten und speziell keine kardiologischen Störungen.

Literatur

- Fineschi V, Donato S di, Mondillo S et al. (2006) Electric shock: cardiac effects relative to non fatal injuries and post-mortem findings in fatal cases. *Int J Cardiol* 111: 6–11
- Hoppe UC, Erdmann E (1997) Contusio cordis – Zu selten diagnostiziert? *Med Klin* 92: 444–446
- Maron BJ, Estes NA (2010) Commotio cordis. *N Engl J Med* 362: 917–927
- Soar J, Deakin CD, Nolan JP et al. (2005) European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 67 [Suppl 1]: S135–170
- Vougiouklakis T, Peschos D, Doulis A et al. (2005) Sudden death from contusion of the right atrium after blunt chest trauma: case report and review of the literature. *Injury* 36: 213–217

Funktionelle Herzbeschwerden

D. Skowasch, G. Nickenig

26.1 Definition – 511

26.2 Funktionelle Herzbeschwerden bei somatischer Grunderkrankung – 511

26.2.1 Mitralklappenprolaps – 511

26.2.2 Syndrom X – 512

26.2.3 Koronare Herzerkrankung – 513

26.3 Extrakardiale Erkrankungen – 513

26.4 Funktionelle Herzbeschwerden ohne somatische Grunderkrankung – 513

Literatur – 515



Kardiale Symptome zählen zu den häufigsten Beschwerden in der Bevölkerung. Thorakale Schmerzen, Palpitationen, Engegefühl, Dyspnoe oder andere herzbezogene Beschwerden wie ein retrosternales Druckgefühl treten mit einer Prävalenz zwischen 10 und 25% auf. Sehr häufig ist in diesen Fällen eine somatische Ursache nicht eruierbar, obwohl eine weiterführende und apparative Diagnostik eingeleitet wurde.

26.1 Definition

Aus historischer Sicht existiert eine Vielzahl von Definitionen funktioneller Herzbeschwerden, die sich oft auf die vermutete Genese beziehen und Ausdruck der ätiologischen und der diagnostischen Unsicherheit sind. Funktionelle Herzbeschwerden sind Symptome, die sich nach heutigem Kenntnisstand nicht durch eine somatische Grunderkrankung begründen lassen (Albus u. Herrmann-Lingen 2009). Es muss jedoch betont werden, dass diese Definition eine organische Ursache nicht vollständig ausschließt, sondern vielleicht nur zum jetzigen Zeitpunkt nicht erkennbar ist, da entsprechende diagnostische Methoden fehlen. Die funktionellen Herzbeschwerden können auch zusätzlich zu einer vorliegenden somatischen Erkrankung oder bei organisch gesunden Patienten auftreten. Bei der ersten Gruppe

besteht oftmals ein enges Wechselspiel zwischen der Grunderkrankung und den durch die Erkrankung nicht ausschließlich zu erklärenden, also mehr oder weniger funktionellen Symptomen. Eine weitere Patientengruppe zeigt Herzbeschwerden, ohne dass organische Veränderungen nachgewiesen werden können; deshalb werden diese als primär psychogen eingestuft (■ Abb. 26.1).

26.2 Funktionelle Herzbeschwerden bei somatischer Grunderkrankung

26.2.1 Mitralklappenprolaps

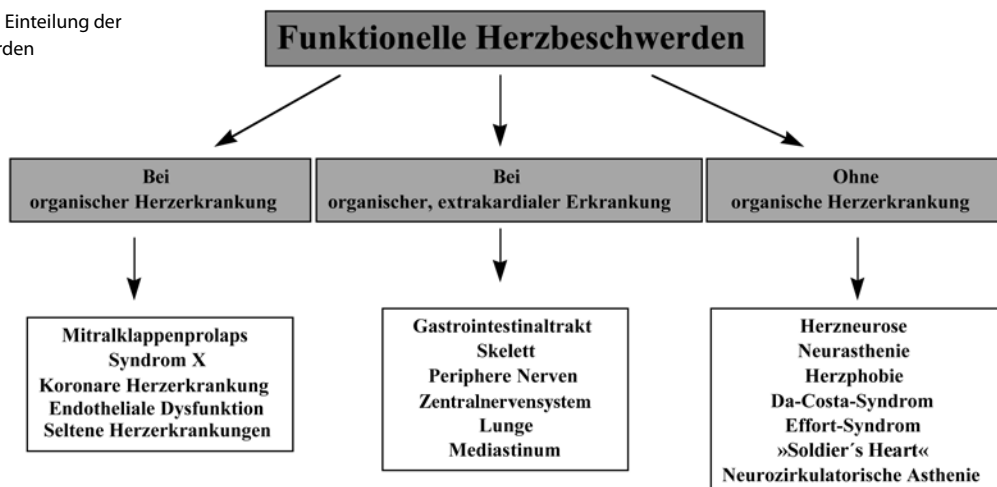
Definition

Der Mitralklappenprolaps ist durch eine funktionelle Störung der Mitralklappe, die mit dem systolischen Prolabieren eines oder beider Mitralsegel in den linken Vorhof (>2 mm) einhergeht, definiert.

Epidemiologie und Pathogenese

- Prävalenz zwischen 1 und 2,5%,
- häufig im Zuge vererbbarer Bindegewebserkrankungen, wie Marfan- oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Osteogenesis imperfecta, Pseudoxanthoma elasticum,
- pathoanatomisch: myxomatöse Proliferation,

■ Abb. 26.1. Nosologische Einteilung der funktionellen Herzbeschwerden



- Assoziation mit erhöhten Katecholaminspiegeln,
- genetisch heterogene Vererbung, autosomal dominant mit geschlechts- und altersabhängiger Penetranz; zwei identifizierte Genloci.

Klinische Symptome und Diagnostik

Die meisten Patienten mit Mitralklappenprolaps sind asymptomatisch. Bei einem geringeren Teil der Patienten bestehen Palpitationen, belastungsunabhängige Herzbeschwerden oder Stiche, Abgeschlagenheit, Luftnot oder leichte Ermüdbarkeit. Da die Symptome wenig spezifisch sind, sind sie oft nur schwer von funktionellen Herzbeschwerden abzugrenzen. Außerdem sind die geklagten Beschwerden häufig nicht oder nicht vollständig durch die geringfügigen hämodynamischen Veränderungen zu erklären. Daher wird als Ursache dieses Beschwerdekomples eine zusätzliche autonome Dysfunktion angenommen. In diesem Zusammenhang kann es insbesondere bei Patienten mit erhöhter Angstbereitschaft zu Panikattacken kommen (Vahanian et al. 2007).

- Der charakteristische Auskultationsbefund beim Mitralklappenprolaps ist der mesosystolische Klick mit Punctum maximum über der Herzspitze.

Dieser ist Ausdruck des Prolabierens des Mitralsegels in der Systole. Bei begleitender Mitralinsuffizienz ist zusätzlich ein Systolikum auszukultieren. Die **Echokardiographie** ist der »Goldstandard« der Diagnostik des Mitralklappenprolapses. Hierbei kann das Prolabieren eines oder beider Mitralklappensegel in der eindimensionalen und insbesondere in der zweidimensionalen Echokardiographie nachvollzogen werden. Der klassische Mitralklappenprolaps ist durch eine Verdickung (>5 mm) eines oder beider Segel charakterisiert, während beim nichtklassischen Prolaps die Verdickung ≤ 5 mm beträgt. Zudem ist der Schweregrad einer eventuell begleitenden Mitralinsuffizienz durch diese Methode zu diagnostizieren.

Therapie

Asymptomatische Patienten werden nicht behandelt. Nach aktuellen Leitlinien ist eine Endokarditisprophylaxe nicht mehr angezeigt (Habib et al. 2009). Gehäufte Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien oder Palpitationen können bei ausgeprägtem klinischen Schweregrad mit einem β -Rezeptorenblocker therapiert werden. Eine bestehende Mitralklappeninsuffizienz wird unabhängig von dem gleichzeitig bestehenden Mitralklappenprolaps entsprechend dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz behandelt (Vahanian et al. 2007). Bei vorliegendem Mitralklappenprolaps kann es zu Panikstörungen und funktionellen Herzbeschwerden kommen, die häufig nicht durch den Schweregrad des Mitralklappenprolapses zu erklären sind. Insbesondere bei Patienten ohne relevante Mitralklappeninsuffizienz kann eine Therapie versucht werden, die neben dem oft verordneten β -Rezeptorenblocker eine psychosomatisch orientierte Therapie beinhaltet.

Prognose

Der Großteil der Patienten hat eine normale Lebenserwartung. Die Prognose der Erkrankung ist vom Grad der Mitralklappeninsuffizienz und einer evtl. vorliegenden Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion abhängig. Sekundäre Risikofaktoren für eine höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate sind ein großer linker Vorhof >40 mm, ein gestauchtes und verkürztes Mitralklappensegel, Vorliegen von Vorhofflimmern oder Alter >50 Jahre. Bei

etwa 15% der Patienten kommt es nach 10–15 Jahren zu einer progredienten Mitralklappeninsuffizienz. Eine neuere Kohortenstudie zeigte eine Häufung von neurologischen ischämischen Ereignissen, v. a. bei Patienten >50 Jahre mit verdickten Mitralsegeln. Schließlich sind bei diesen Patienten supraventrikuläre Arrhythmien und ventrikuläre Rhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern beschrieben worden; der plötzliche Herztod ist mit <2% im Langzeitverlauf bei einer jährlichen Mortalitätsrate <1% jedoch eine seltene Komplikation (Vahanian et al. 2007).

26.2.2 Syndrom X

Definition

Das Syndrom X ist durch eine typische Angina-pectoris-Symptomatik mit pathologischer Ergometrie und Ausschluss einer koronaren Makroangiopathie sowie einer vasospastischen Angina pectoris charakterisiert. Die Herzklappen und das Myokard sind nicht krankhaft verändert, und es bestehen keine arterielle Hypertonie und/oder Diabetes mellitus.

Das Syndrom wurde erstmals 1910 durch William Osler, Oxford, beschrieben, allerdings erst 1973 als Syndrom X definiert. Nicht zu verwechseln ist das koronare Syndrom X mit dem metabolischen Syndrom X, das die Kombination von Adipositas, arterieller Hypertonie, erhöhter Glukose- und Triglyzeridspiegel sowie niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel beschreibt.

Epidemiologie und Pathophysiologie

- 10–20% der Patienten mit typischer Angina-pectoris-Symptomatik und positivem Ischämietest weisen ein normales Koronarangiogramm auf,
- mikrovaskuläre Dysfunktion, endotheliale Dysfunktion, verminderte koronare Flussreserve – mit reduzierter Bioverfügbarkeit von vasodilatorisch wirkendem NO und erhöhten Plasmaspiegeln des vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1,
- Assoziation mit den Risikofaktoren Rauchen, Adipositas, Hypercholesterinämie und Inflammation (erhöhte CRP-Spiegel),
- Östrogenmangel: erhöhte Prävalenz bei Frauen in der Menopause, weniger endothelzellabhängige Freisetzung von Stickstoffmonoxid und vermehrte Freisetzung freier Sauerstoffradikale,
- abnormale Schmerzperzeption: häufig erhöhte Schmerzwahrnehmung, Natrium- und Adenosinfreisetzung sowie Modulationen der Schmerzperzeption – durch erhöhte kortikale Aktivität und gestörte Thalamusfunktion; dadurch schmerzhaftes Empfinden bei Veränderungen der Kontraktilität und Herzfrequenz oder Dehnung arterieller Gefäße,
- Imbalance zwischen sympathischem und vagalem Nervensystem; dadurch Steigerung der Schmerzwahrnehmung und der endothelialen Dysfunktion,
- hohe Koinzidenz behandlungspflichtiger psychiatrischer Erkrankungen (ein Drittel der Syndrom-X-Patienten).

Klinische Symptome und Diagnostik

Die Patienten klagen über Angina-pectoris-Symptome, die belastungsabhängig und auch belastungsunabhängig auftreten können. Allerdings hat nur etwa die Hälfte der Patienten mit

Syndrom X typische Angina-pectoris-Symptome. Die Beschwerden können sehr schwerwiegend sein und führen nicht selten zur notfallmäßigen Aufnahme des Patienten. Die klinische Untersuchung zeigt in der Regel keine richtungweisenden Befunde. Das Ruhe-EKG ist in der Regel normal, allerdings kann es zu unspezifischen Veränderungen der ST-Strecke oder der T-Welle kommen. Etwa 20% der Patienten mit Angina-pectoris-Symptomen und normaler Koronarangiographie haben ein pathologisches Belastungs-EKG. Die linksventrikuläre Pumpfunktion ist nur selten eingeschränkt. Die Koronarangiographie zeigt den Ausschluss einer koronaren Makroangiographie. Die eingeschränkte koronare Flussreserve kann schließlich in der intrakoronaren Doppleruntersuchung diagnostiziert werden. Nichtinvasiv kann die koronare Flussreserve mithilfe der Dopplerechokardiographie im Koronarsinus oder in der proximalen LAD bestimmt werden. Dazu werden die Flussgeschwindigkeiten zuerst in Ruhe, dann nach pharmakologischer Belastung (Adenosin, Dipyridamol, Papaverin) bestimmt. Eine reduzierte Flussreserve liegt vor, wenn der Fluss nach maximaler Vasodilatation um weniger als das 2-Fache ansteigt. Eine MRT zur Messung der Myokardperfusion in Ruhe und nach Infusion von Adenosin kann bei Patienten mit Syndrom X eine Minderperfusion des Subendokards nachweisen.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem vermuteten vorherrschenden Pathomechanismus (Cannon 2009). Bei allen Patienten mit Syndrom X sollte eine Reduktion der kardialen Risikofaktoren angestrebt werden. Statine sind großzügig zu verabreichen. Physikalisches Training verbessert die Schmerz Wahrnehmung ebenso wie die endotheliale Dysfunktion. β -Rezeptorenblocker und Kalziumantagonisten können v. a. bei dokumentierter Myokardischämie nützlich sein. Nitrate sind immerhin in der Hälfte der Fälle erfolgreich. Bei mikrovaskulärer Dysfunktion sind Hormonersatztherapie und ACE-Hemmer zu bevorzugen. Metformin konnte in einer kleinen Studie die vaskuläre Funktion und konsekutive Myokardischämie bei Nichtdiabetikern mit typischer Angina, unauffälligen Koronarien und positivem Ischämietest signifikant verbessern (Jadhav et al. 2006). Das multidisziplinäre Therapiekonzept sieht ggf. zusätzlich analgetische und begleitende psychotherapeutische Behandlungen vor; hier liegen vereinzelte positive Bericht über Imipramin und Aminophyllin, TENS und SCS vor.

Prognose

Patienten mit Syndrom X haben eine normale, altersentsprechende Prognose. Allerdings kann es durch die rezidivierende Beschwerdesymptomatik, daraus folgende Krankenhausaufenthalte und diagnostische Eingriffe zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und zu vermehrten Krankheitskosten kommen.

26.2.3 Koronare Herzerkrankung

Bei vorliegender KHK können zusätzliche funktionelle Symptome bestehen. Nach einem Herzinfarkt kommt es häufig zu einer depressiven Verstimmung, die mit verstärkten subjektiv empfundenen Symptomen einhergehen kann. Eine Untersuchung an Patienten mit KHK konnte zeigen, dass die Symptomanangaben möglicherweise mehr vom Ausmaß der Ängstlichkeit

als vom objektiven kardialen Befund abhängen. Zudem gibt es Berichte, denen zufolge die Häufigkeit pektanginöser Beschwerden während einer Belastungsischämie durch psychische Variablen wesentlich beeinflusst wird. Daneben ist nicht auszuschließen, dass bei Koronarpatienten pektanginöse Beschwerden auftreten, ohne dass entsprechende Ischämienachweise geführt werden können. Nicht zuletzt aufgrund der Schwere der Erkrankung ist bei Patienten mit KHK eine enge Wechselbeziehung zwischen Psyche und organischem Befund erklärlich. Zudem ist es schwierig festzustellen, ob tatsächlich keine organisch bedingte Ischämie vorliegt und damit nur psychische Faktoren eine Rolle spielen. So konnte die WISE-Studie zeigen, dass auch bei Patientinnen ohne relevante Koronarstenosen, aber mit persistierendem Thoraxschmerz (>1 Jahr) eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre Ereignisrate im Vergleich zu Patientinnen ohne persistierende thorakale Beschwerden besteht (Johnson et al. 2006). Ursächlich ist hier u. a. die endotheliale Dysfunktion, die sich in der Gefäßwand zur atherosklerotischen Plaque entwickeln kann. Daher kann geschlussfolgert werden, dass Patienten mit KHK und/oder endothelialer Dysfunktion einer engen und einfühlsamen Arzt-Patient-Beziehung, aber im Regelfall keiner psychosomatischen Diagnostik oder Therapie bedürfen. Nichtsdestotrotz sollten die Patienten, für die eine funktionelle Symptomatik im Rahmen der kardiologischen Betreuung wahrscheinlich gemacht werden konnte, einer entsprechenden psychosomatischen Behandlung zugeführt werden.

26.3 Extrakardiale Erkrankungen

Neben kardial bedingten Erkrankungen können extrakardiale Erkrankungen zu thorakalen Beschwerden führen, die als Angina pectoris verkannt werden. Hier sind pulmonale, gastrointestinale sowie Erkrankungen des Nervensystems und des Skeletts zu nennen.

26.4 Funktionelle Herzbeschwerden ohne somatische Grunderkrankung

Definition

Funktionelle Syndrome sind Beschwerdebilder mit unterschiedlicher Organsymptomatik, ohne dass organopathologische Veränderungen nachgewiesen werden können. Der Begriff der funktionellen Herzbeschwerden oder funktionellen Herz-Kreislauf-Beschwerden hat viele Synonyme (Abb. 26.1), nach ICD-10 »somatoforme autonome Funktionsstörungen des kardiovaskulären Systems«.

Epidemiologie und Pathophysiologie

- Häufigkeitsangaben zwischen 2 und 40%,
- 10–25% der Patienten einer allgemeinmedizinischen oder internistischen Praxis,
- pathologische Angstverarbeitung oder erhöhte Angstbereitschaft,
- aus psychoanalytischer Sicht neurotische Störungen, die in eine offen symbiotische (Typ A) und pseudounabhängige Form (Typ B) unterteilt werden,
- grundlegende psychophysische Regulationsschwäche, genetisch determiniert, Ausprägung der psychovegetativen Störungen

rung in Abhängigkeit von der somatischen und der seelischen Lebensgeschichte, daneben Stressanfälligkeit, leichtere Konditionierbarkeit, Introversión, erhöhte Sympathikotonie, erhöhte Blutlaktatkonzentrationen.

Klinische Symptome

Patienten mit funktionellen Herzbeschwerden geben eine Vielzahl von Beschwerden an. Dies wiederum bedeutet, dass sich die Beschwerden der Patienten oft nicht nur dem Herzen, sondern vielen weiteren Organen des Körpers zuordnen lassen. Es handelt sich somit häufig um ein generalisiertes Krankheitsbild, bei dem mehr oder weniger eine Fokussierung auf ein Organ erfolgt. Bei den funktionellen Herzbeschwerden stehen Symptome, die mit der Anatomie und der Funktion des Herzens im Zusammenhang stehen, im Vordergrund.

Patienten mit funktionellen Herzbeschwerden zeichnen sich zumeist durch eine allgemeine Ängstlichkeit aus. Häufig sind diese Patienten nur schwerlich von der Validität der als unauffällig erhobenen Untersuchungsbefunde zu überzeugen. Dies geht mit der Angst einher, dass etwas übersehen worden sei. Die allgemeine Ängstlichkeit der Patienten kann dazu führen, dass Situationen, in denen Beschwerden aufgetreten sind, vermieden werden. Dies kann zu einer Einengung des Lebensraumes führen, wie es auch bei der Agoraphobie vorkommt. Hieraus ergeben sich Ähnlichkeiten zu phobischen Verhaltensweisen, woraus sich auch der Begriff der »Herzphobie« erklärt. Die Kombination aus erhöhter Angstbereitschaft und Einengung des Lebensraumes führt bei einer Vielzahl dieser Patienten zur Schonungstendenz. Zudem entwickelt sich nicht selten ein übermäßiges Kontrollbedürfnis. Der Patient zeichnet sich dann durch ein zwanghaftes Beachten ärztlicher Vorschriften aus; Therapieempfehlungen werden genauestens eingehalten und dokumentiert. Charakteristisch für diese Patienten ist, dass die starken Herzbeschwerden bei Anwesenheit eines Arztes entweder regelmäßig sistieren oder erst gar nicht auftreten. Aus Sicht der Patienten kommt es zu einer sehr engen Arzt-Patient-Beziehung, die möglicherweise mit Trennungsängsten verbunden wird. Der Arzt gilt als wichtige und schützende Bezugsperson. Ein weiteres Merkmal besteht in der oft sehr ausgeprägten depressiven Grundstimmung, die sich in vermindertem Antrieb, in vermehrtem Grübeln über die körperliche Befindlichkeit und durch verminderte Leistungsfähigkeit äußert (Albus u. Herrmann-Lingen 2009).

Diagnostik

Im Mittelpunkt der Diagnostik bei Patienten mit funktionellen Herzbeschwerden steht die Anamnese. Anhand der Beschwerdesymptomatik lässt sich sehr häufig eine Zuordnung zu funktionellen oder organisch bedingten Herz-Kreislauf-Erkrankungen herstellen. Meistens sind jüngere Patienten betroffen, und das Auftreten der funktionellen Herzbeschwerden ist von den klassischen koronaren Risikofaktoren unabhängig. Außerdem kommt es zu den typischen funktionellen Herzbeschwerden in der Regel unabhängig von einer Belastung, nicht selten wird sogar von einer Beschwerdebesserung unter körperlicher Anstrengung gesprochen. Die psychosomatische Basisanamnese sollte, wenn möglich, durch einen Allgemeinmediziner, Internisten oder Kardiologen erhoben werden und typische Begleitbeschwerden wie respiratorische, vegetative und psychische Beschwerden einschließen. In den meisten Fällen wird zusätzlich eine genaue kardiologische Diagnostik erfolgen, die den Nachweis oder den Ausschluss einer organischen Herzerkrankung zum Ziel hat.

Sollten die Beschwerden auf extrakardiale organische Erkrankungen hinweisen, so sind die Untersuchungen entsprechend auszuweiten (z. B. Gastrointestinaltrakt, Lunge). Wenn die Anamnese einen für funktionelle Herzbeschwerden typischen Befund ergibt und die exakte Diagnostik zum Ausschluss einer erkennbaren, organisch bedingten Herzerkrankung führt, kann eine weiterführende psychosomatische Diagnostik erfolgen.

Therapie

Eine über die medizinische Abklärung hinausgehende anamnestische Diagnostik empfiehlt sich, um so einer Fixierung oder Chronifizierung der Symptomatik vorzubeugen und die Überweisung zu einer psychosomatischen Abklärung so zu gestalten, dass sich der Patient nicht abgeschohen oder gekränkt fühlt. Wenn eine organisch bedingte Herzerkrankung ausgeschlossen werden konnte und die psychosomatische Exploration die Diagnose eines funktionellen kardiovaskulären Syndroms gestellt hat, sollte eine individuell abgestimmte Therapie eingeleitet werden.

Tranquilizer sind nur bei stark ausgeprägter Symptomatik mit psychischer Unruhe und hoher Angstintensität vorübergehend indiziert. Hierdurch können die Symptomatik der funktionellen Herzbeschwerden und auch die oft begleitenden Schlafstörungen sehr oft positiv beeinflusst werden. Eine Dauertherapie ist insbesondere aufgrund des Abhängigkeitspotenzials nicht empfehlenswert. Bei subjektiv empfundenen Herzrhythmusstörungen und Tachykardien können β -Rezeptorenblocker eingesetzt werden, um den vegetativen Circulus vitiosus zu durchbrechen. Hierdurch wird das angustauslösende Körpersignal in seiner Häufigkeit und Intensität vermindert, sodass im zweiten Schritt auch die psychische Alteration des Patienten positiv beeinflusst werden kann. Bei funktionellen Herzbeschwerden sollte diese Therapie aber nicht ohne begleitende psychosomatische Behandlung erfolgen, da es ohne entsprechende Aufklärung und Weiterbehandlung durch die medikamentöse Therapie zu einer weiteren Fixierung des Krankheitsbildes kommen kann. Dies bedeutet, der Patient empfindet die medikamentöse Therapie als Bestätigung seiner Annahme, dass er herzkrank sei. Insbesondere im Zusammenhang mit phobischen Herzbeschwerden und Panikattacken wurden kursorische Therapieerfolge mit Imipramin berichtet.

Die psychodynamischen Prozesse und Persönlichkeitsmerkmale bieten einen Ansatzpunkt zur **psychosomatischen Therapie** (Albus u. Herrmann-Lingen 2009). Eine Studie zeigte, dass eine kurze Gesprächsintervention durch eine kardiologisch ausgebildete Krankenschwester keine Symptombesserung erbrachte. Im Gegensatz dazu zeigte eine andere Studie, dass eine kognitiv-behaviorale Gruppentherapie zu einer signifikanten Beschwerdebesserung führte. Im Rahmen dieser Therapie wurden ausgedehnte Informationen über Art und Prognose der Beschwerden an die Patienten weitergegeben. Die Gruppentherapie vermittelte alternative Verarbeitungskonzepte für die Patienten (im Gegensatz zu den katastrophisierenden Sichtweisen der Patienten); Entspannungs- und Atemübungen sollten den Umgang mit der kardialen Symptomatik verändern. Die körperliche Aktivität wurde allmählich gesteigert, um das Vorliegen des Vermeidungsverhaltens zu überwinden. Schließlich wurden die vorliegenden psychosozialen Belastungen lösungsorientiert bearbeitet. Diese Therapie, die aus maximal 12 Sitzungen bestand, führte zu einer Verminderung der Symptomatik bei den teilnehmenden Patienten.

Prognose

Die Prognose quo ad vitam ist bei Patienten mit funktionellen Herzbeschwerden normal und altersentsprechend. Allerdings bestehen bei über 50% der betroffenen Patienten unverändert starke Beschwerden weiter. In 50% der Fälle kommt es zur Einnahme verschiedener Medikamente, und nahezu 100% der Patienten sind in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt und behindert. Subjektiv wird der eigene Krankheitsverlauf im Vergleich zu Koronarpatienten als signifikant schlechter eingeschätzt. Im Rahmen der geschilderten Herzbeschwerden kommt es zu häufigen Hospitalisierungen. Außerdem kann es bedingt durch die Persönlichkeitsstruktur, die psychosozialen Konflikte und die Beschwerdesymptomatik zu einer Ausweitung der psychischen Symptomatik kommen. Die wesentliche Verlaufsprognose ergibt sich in erster Linie durch bestimmte Persönlichkeitsmerkmale. Insbesondere die Neigung zur Somatisierung zum Zeitpunkt der initialen Diagnostik gilt als Indikator für eine ungünstige Prognose. Nicht selten kommt es bei diesen Patienten im Krankheitsverlauf zur Änderung oder zur Ausweitung der Symptomatik. Ein Patient mit funktionellen Herzbeschwerden entwickelt häufig zusätzliche Befindlichkeitsstörungen, die anderen Organsystemen zuzuordnen sind (z. B. abdominelle Beschwerden).

Literatur

- Albus C, Herrmann-Lingen C (2009) Funktionelle Störungen in der Kardiologie. *Herzmedizin* 26: 58–62
- Cannon RO III (2009) Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 54: 877–885
- Habib G, Hoen B, Thuny F et al. (2009) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 30: 2369–2413
- Jadhav S, Ferrell W, Greer IA et al. (2006) Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 48: 956–963
- Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ et al. (2006) Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 27: 1408–1415
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al. (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 28:230–268

Seltene Herzerkrankungen

Konrad F. Frank

- 27.1 Seltene Kardiomyopathien und Myokarditiden – 517**
 - 27.1.1 Fehlernährung (Beriberi, Kwaschiorkor, Anorexia nervosa) – 517
 - 27.1.2 Bestrahlung, Hitzeschock und Hypothermie – 518
 - 27.1.3 Kawasaki-Krankheit – 518
 - 27.1.4 Toxische und medikamentös induzierte Myokarditiden – 519
- 27.2 Kardiale Mitbeteiligung bei Infektions-erkrankungen – 519**
 - 27.2.1 Leptospirose (Morbus Weil) – 519
 - 27.2.2 Lyme-Karditis – 520
 - 27.2.3 Lues (Syphilis) – 520
 - 27.2.4 Morbus Whipple – 520
 - 27.2.5 Pilzinfektionen – 520
 - 27.2.6 Chagas-Krankheit – 521
 - 27.2.7 Echinokokkosen – 521
 - 27.2.8 Malaria – 522
- 27.3 Kardiale Manifestation bei neurologischen Erkrankungen – 522**
 - 27.3.1 Guillain-Barré-Syndrom – 522
 - 27.3.2 Friedreich-Ataxie – 522
 - 27.3.3 Myasthenia gravis – 523
 - 27.3.4 Duchenne-Muskeldystrophie – 523
 - 27.3.5 Myotone Muskeldystrophie – 523
 - 27.3.6 Kearns-Sayre-Syndrom – 524
- 27.4 Seltene angeborene Syndrome mit kardialer Beteiligung – 524**
 - 27.4.1 Holt-Oram-Syndrom – 524
 - 27.4.2 Ellis-van-Crevelde-Syndrom – 525
 - 27.4.3 Kartagener-Syndrom – 525
 - 27.4.4 LEOPARD-Syndrom – 525
 - 27.4.5 Rubinstein-Taybi-Syndrom – 525
 - 27.4.6 DiGeorge-Syndrom – 525
 - 27.4.7 Ehlers-Danlos-Syndrom – 525
 - 27.4.8 PAGOD-Syndrom – 526

Literatur – 526



Zu den seltenen Herzerkrankungen gehören perikardiale, myokardiale oder endokardiale Beteiligungen bei Systemerkrankungen (Speicherkrankheiten, Beriberi-Krankheit, M. Kawasaki, Karzinoidsyndrom etc.), bei Infektionen (z. B. Lyme-Karditis bei Borreliose, Echinokokkose mit Herzbefall, Pilzendomyokarditis), bei neuromuskulären Erkrankungen, bei endokrinen Erkrankungen (z. B. M. Cushing, Hyperthyreose, Phäochromozytom etc.) und bei kongenitalen Syndromen. Zudem findet sich in seltenen Fällen eine primäre bzw. sekundäre Tumormanifestation im Bereich des Herzens ► Kap. 21).

27.1 Seltene Kardiomyopathien und Myokarditiden

Von den idiopathischen Formen werden spezifische Kardiomyopathien unter ätiologisch-pathogenetischen Gesichtspunkten abgegrenzt. Hierzu gehören familiäre bzw. genetisch determinierte, inflammatorische, immunologische, toxische, ischämische, valvuläre, hypertensive (Hypertonieherz) sowie metabolische Formen und Kardiomyopathien, die im Zusammenhang mit einer Systemerkrankung auftreten (Lupus erythematoses – SLE, primär chronische Polyarthrit – PCP, Periarteriitis nodosa, Dermatomyositis, Sklerodermie, Sarkoidose, Muskeldystrophie, neuromuskuläre Erkrankung oder Leukose). Die kardiale Beteiligung vaskulitischer Krankheiten ist in Kapitel 14 beschrieben.

Auch bei vielen Speicherkrankheiten ist der Herzmuskel beteiligt. Dabei führt die Ablagerung der überschüssigen Stoffwechselprodukte im Herzen zu einer Funktionseinschränkung mit

zunächst gestörter Relaxation, dann aber auch systolischer Kontraktilitätsminderung und Störung der Reizleitung. Speicherkrankheiten mit häufiger kardialer Beteiligung sind die Hämochromatose, Häm siderose, Amyloidose, Glykogenspeicherkrankheiten (insbesondere Typ II, M. Pompe), Mukopolysaccharidose, M. Fabry und die Sphingolipidose (M. Gaucher). Diagnostisch kann hier die Myokardbiopsie wegweisend sein (Evidenzgrad IB). Um Frühformen einer kardialen Beteiligung einer Speicherkrankheit zu erfassen, können linksventrikuläre Relaxationsstörungen mit Hilfe der Echokardiographie ermittelt werden (E/A Quotient, Dezelerationszeit).

Therapie. Therapeutisch stehen die symptomatische Therapie einer Herzinsuffizienz und die mögliche, wenn angehbare, Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Dennoch bestehen einige spezifische Besonderheiten, die bei der Therapie dieser Erkrankungen zu beachten sind. So sind beispielsweise Digitalispräparate bei Amyloidose nur sehr vorsichtig einzusetzen, da Patienten mit dieser Erkrankung eine erhöhte Herzglykosidsensitivität haben. Auch endokrine Erkrankungen und Funktionsstörungen (z. B. Akromegalie, Thyreotoxikose, Hypothyreose und Phäochromozytom) können zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion führen.

27.1.1 Fehlernährung (Beriberi, Kwaschiorkor, Anorexia nervosa)

Beriberi wird durch einen Thiaminmangel (Vitamin B1) hervorgerufen, der besonders häufig im Fernen Osten und bei kohlenhydratreicher Kost vorkommt (z. B. geschälter Reis, Alkohol).

Klinisch stehen Ödeme und allgemeine Abgeschlagenheit und Schwäche im Vordergrund. Das Herzminutenvolumen ist oft erhöht, am ehesten aufgrund eines verminderten peripheren Widerstandes. Bei der körperlichen Untersuchung fallen die anderen typischen Zeichen der Minder- und Fehlernährung auf, wie z. B. Polyneuropathie, Glossitis, Anämie und Hautveränderungen. Ohne hämodynamische Fehlfunktion spricht man vom »trockenen« Beriberi, bei Zeichen der Herzinsuffizienz vom »feuchten« Beriberi. Hierbei stehen im Vordergrund eine rechts- und linksventrikuläre Pumpschwäche, eine Sinustachykardie und eine Hypotonie bei vermindertem systemischem Gefäßwiderstand. Die Herzinsuffizienz kann bis zum Lungenödem und kardiogenen Schock führen. Selten findet sich auch eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz, die zu einer Leberstauung und peripheren Ödemen führen kann. Die Therapie besteht neben der Kreislaufstabilisierung in der Behandlung des ursächlichen Thiaminmangels. Hierunter sind die klinischen Symptome meist reversibel.

Kwashiorkor. Auch bei anderen Formen der Fehlernährung sind Herz und Kreislaufsystem betroffen. So führt eine allgemeine Unterernährung zu einer Hypotrophie des Herzmuskels mit verminderter Auswurfleistung und Hypotonie. Generalisierte Ödeme und Aszites entstehen durch die Herzinsuffizienz, aber auch aufgrund des verminderten Gesamtproteingehalts im Plasma. Durch den verminderten Proteingehalt im Plasma wird zudem die Ödem- und Aszitesbildung verstärkt. Anämie und Elektrolytentgleisungen tragen zusätzlich zur verminderten Belastbarkeit und zu einer verminderten hämodynamischen Stabilität bei.

Anorexia nervosa. Während die oben genannten Erkrankungen in den westlichen Industrieländern selten anzutreffen ist, tritt die Anorexia nervosa vorwiegend in wohlhabenden Ländern auf. Die Morbidität dieser meist bei jungen Frauen auftretenden Erkrankung beruht vor allem auf einem Protein- und Kohlenhydratmangel mit Destruktion der Myofibrillen, die sowohl die Skelettmuskulatur als auch den Herzmuskel selber betreffen können. Echokardiographisch fallen kleine Herzhöhlen, dünne Ventrikelwände und im fortgeschrittenen Stadium eine eingeschränkte Pumpfunktion auf. Störungen im Elektrolythaushalt können zu Arrhythmien (insbesondere QT-Zeitverlängerung) bis hin zum plötzlichen Herztod führen (Casiero u. Frishman 2006).

27.1.2 Bestrahlung, Hitzeschock und Hypothermie

Obwohl das Herz als eher strahlenresistent gilt, gibt es zahlreiche Komplikationen, die infolge Strahlenbehandlung beobachtet wurden. Vor allem sind dies Perikarditis mit Perikarderguss, Fibrose von Koronararterien, Myokardfibrose und Rhythmusstörungen. Ursache dafür ist v. a. die Schädigung von kapillären Endothelzellen und größerer Gefäße. Selten tritt eine Bestrahlungsreaktion (z. B. als akute Perikarditis) unmittelbar nach Strahlenexposition auf, meist vergehen zunächst Monate oder Jahre. In den meisten Fällen ist dann das Perikard mit restriktiven Veränderungen betroffen, während das Myokard seltener geschädigt wird. Nach Bestrahlung treten vermehrt papilläre Fibroelastome auf (s. Kap. 21). Außerdem kann die Lunge infolge einer Strahlenbehandlung geschädigt werden und von einem fibrotischen Umbau betroffen sein. Sekundär können hieraus eine Rechts-

herzinsuffizienz sowie eine sekundär pulmonal arterielle Hypertonie resultieren, die letztlich zu einer chronischen Rechtsherzbelastung führt.

Beim **Hitzeschock** stehen primär systemische pathophysiologische Prozesse wie disseminierte intravasale Gerinnung, Niereninsuffizienz und ZNS-Dysfunktion im Vordergrund. Dennoch kann es auch zur Beeinträchtigung der kardialen Funktion kommen durch Einblutung, Nekrosen, Ödem und Muskeldegeneration. Hierbei kann die Hyperthermie eine direkte Rolle spielen, aber auch die verminderte Myokarddurchblutung bei instabilen Kreislaufverhältnissen mit Hypoxie und vermindertem Abtransport und Abbau von Stoffwechselprodukten tragen zur Pathophysiologie bei. Immer ist eine Sinustachykardie zu finden, aber auch Erregungsrückbildungsstörungen wurden beobachtet. Die CK- und CKMB-Werte im Serum können als Zeichen der Myokardschädigung erhöht sein.

Andererseits führt auch **Hypothermie** zu einer Schädigung des Herzens. Eine Dilatation des Herzens, epikardiale Petechien und subendokardiale Einblutungen können beobachtet werden, möglicherweise als Ausdruck von Mikrozirkulationsstörungen. Sinusbradykardie und Blockbilder gehören zu den klassischen Beobachtungen im EKG.

27.1.3 Kawasaki-Krankheit

Definition

Die Kawasaki-Krankheit wurde erstmals 1967 in Japan beschrieben. Sie ist eine generalisierte Vaskulitis unklarer Ätiologie und ist die häufigste Ursache für eine ischämische Herzerkrankung im Kindesalter weltweit.

Als Diagnosekriterium gilt das Vorliegen von hohem Fieber von mehr als 5-tägiger Dauer zusammen mit 4 der folgenden 5 Hauptsymptome der Erkrankung (Newburger et al. 2004):

- Extremitätenveränderungen: Erytheme und Ödeme der Hände und Füße mit späterer Desquamation der Haut im Bereich der Fingerbeeren und Handrücken
- polymorphes stammbetontes Exanthem
- beidseitige schmerzlose konjunktivale Injektion ohne Exsudat
- Veränderungen der Lippen und der Mundhöhle: Gingivitis, Himbeerzunge und Lacklippen
- zervikale Lymphadenopathie, häufig einseitig.

Weitere Symptome sind häufig eine Beteiligung des ZNS (Meningitis, Liquorpleozytose), der Nieren (Leukozyturie, Proteinurie), Arthralgien, eine Enteritis sowie eine Hepatitis mit leichtem Ikterus. Häufig kommt es zu einer Beteiligung des Myokards als Myokarditis, Perikarditis oder Koronariitis.

! Cave

Im Rahmen der Koronarbeteiligung kann es typischerweise zu Thrombosen- und Aneurysmatabildung der Koronarien kommen. Ernste Komplikationen aufgrund eines Koronarbefalls treten in etwa 2–3% der Patienten auf. Die Letalität eines Myokardinfarktes ist ähnlich hoch wie bei erwachsenen Patienten (ca. 22%).

In Laborwerten zeigen sich allgemeine Entzündungszeichen, insbesondere des C-reaktiven Proteins, das auch zum weiteren Fol-

27.2 · Kardiale Mitbeteiligung bei Infektionserkrankungen

low-Up der Patienten herangezogen wird (Newburger et al. 2004). Vor allem wegen der koronaren Mitbeteiligung treten letale Verlaufsformen bei ca. 1–2% der Erkrankten auf, meist innerhalb der ersten 4 Erkrankungswochen. Bei den meisten Patienten heilt die Kawasaki-Krankheit folgenlos aus.

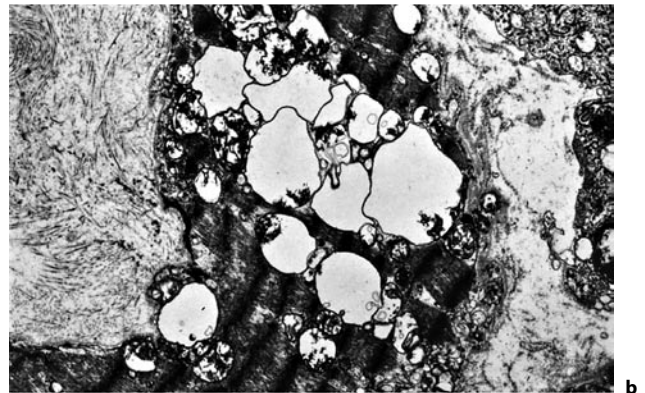
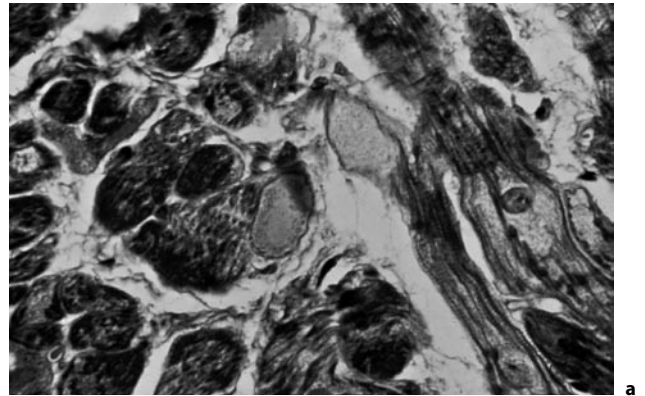
Zur Beurteilung der kardialen Beteiligung sind Echokardiographie, Magnetresonanztomographie bzw. kardiales Computertomogramm wesentliche diagnostische Hilfsmittel. Es können sowohl eine begleitende Perikarditis mit Perikarderguss als auch Veränderungen der Koronarmorphologie (Aneurysmen) diagnostiziert werden. Dabei zeigen ca. 50% der Kinder mit Koronaraneurysmata in invasiven Untersuchungen 1–2 Jahre später unauffällige Koronargefäße. Allerdings ist das Vorliegen von Koronaraneurysmata >8 mm ein bedeutsamer Risikofaktor für thrombotische Verschlüsse mit Myokardinfarkt und LV-Funktionsstörungen.

Aufgrund der unbekanntten Ätiologie ist derzeit keine spezifische Therapie möglich. Im Vordergrund stehen immunsuppressive Ansätze, vor allem die frühe Gabe von Immunglobulinen und Azetylsalicylsäure (innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Erkrankung), wodurch das Risiko für das Auftreten von bedeutsamen Koronarveränderungen deutlich gesenkt wird. Die weiteren Therapieempfehlungen, die von der American Heart Association veröffentlicht wurden, richten sich nach der Schwere der Koronarbeteiligung (keine Beteiligung bis Koronarobstruktion) und schließen in schweren Fällen eine längerfristige Thrombozytenaggregationshemmung bzw. Antikoagulation, eine Kortikosteroidtherapie, eine Antikörpertherapie (Abciximab) bis hin zur Plasmapherese mit ein. Bei ausgeprägten Veränderungen der Koronarmorphologie sind regelmäßige Koronarographien notwendig.

27.1.4 Toxische und medikamentös induzierte Myokarditiden

Neben viralen, bakteriellen oder parasitischen Infektionen können auch kardiotoxische Substanzen oder Medikamente zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Funktion führen. Inflammatorische Veränderungen können mit Myozytennekrosen (z. B. Arsen oder Lithium) oder Hypersensitivitätsreaktionen (z. B. bei Sulfonamiden) einhergehen. Chronische Verlaufsformen können in eine Myokardfibrose und in eine dilatierende Kardiomyopathie münden. Kardiotoxische Wirkungen sind bekannt für Alkohol, Kokain, zahlreiche Chemotherapeutika, z. B. Daunorubicin, Doxorubicin, Adriamycin und Antracycline (■ Abb. 27.1a,b).

Auch trizyklische Antidepressiva können zu einer kardialen Funktionsbeeinträchtigung führen, hier stehen vor allem Rhythmusstörungen und AV-Blockierungen im Vordergrund. Nur selten tritt eine signifikante Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion auf. Vor allem bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt oder bereits vorliegenden Herzrhythmusstörungen ist die Therapie mit trizyklischen Antidepressiva kritisch zu überprüfen, da diese mit ihrer Klasse-I-antiarrhythmischen Wirkung auch schwere ventrikuläre Arrhythmien auslösen können. Unter einer Langzeittherapie mit Lithium kann es zu Beeinträchtigung der myokardialen Funktion kommen. Häufig finden sich im EKG T-Wellenveränderungen (bei ca. 25% der behandelten Patienten). Bei sehr hohen Lithiumspiegeln werden ventrikuläre Rhythmusstörungen, AV-Blockierungen und Zeichen einer Herzinsuffizienz beobachtet.



■ **Abb. 27.1a,b.** Adriamycintoxizität. **a** Toxischer Effekt an einzelnen Myozyten in Form von unterschiedlich großen, intrazytoplasmatischen Vakuolen. Masson-Trichrom-Färbung, Vergr. 100:1. **b** Das elektronenmikroskopische Korrelat der lichtmikroskopischen Vakuolisierung ist eine schwere, teilweise sackartige sarkotubuläre Dilatation, hier in einem individuellen Myozyten. Vergr. 2000:1. (Fotos von Priv.-Doz. Dr. Jochen W.U. Fries, Institut für Pathologie, Universität Köln)

Eine besondere Form von Herzinsuffizienz ist infolge einer Kobaltexposition Mitte der 60er Jahre aufgetreten. Die Krankheit trat auf bei Menschen, die eine bestimmte Biersorte tranken. In dieser Biersorte war Kobaltsulfat als Schaumstabilisierer beigemischt (McCall 1987). Seit dem Verzicht auf Kobalt in der Bierproduktion tritt diese Erkrankung nur noch sporadisch bei meist beruflich exponierten Personen auf.

27.2 Kardiale Mitbeteiligung bei Infektionserkrankungen

27.2.1 Leptospirose (Morbus Weil)

Definition

Die Leptospirose ist eine weltweit vorkommende Zoonose, die bei den meisten Patienten subklinisch oder komplikationslos verläuft. In 10% der Fälle tritt aber ein schwerer Verlauf mit Ikterus, Nierenfunktionsstörung, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Hämolyse und Thrombozytopenie auf.

In 50–100% dieser Fälle findet sich auch eine Mitbeteiligung des Herzens als Myokarditis (Dixon 1991). Dabei stehen eine Einschränkung der linksventrikulären Kontraktilität bis hin zum

kardiogenen Schock und Herzrhythmusstörungen (SA- und AV-Blockierung) im Vordergrund. Im EKG treten transiente ST-Segment- und T-Wellenveränderungen auf. Trotz Fieber haben die Patienten häufig Bradykardien, außerdem ventrikuläre Extrasystolen und echokardiographisch Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Bei Patienten, die an einer Leptospirose verstorben sind, wurden in Autopsien petechiale oder flächenhaft hämorrhagische Einblutungen im Bereich des Epikards gefunden sowie eine interstitielle myokardiale Infiltration (meist subendokardial). In seltenen Fällen kann es auch zu einer Aortitis oder einer Koronariitis kommen (Dixon 1991).

27.2.2 Lyme-Karditis

Definition

Die Erreger der **Lyme-Karditis** sind die Spirochäten vom Typ *Borrelia burgdorferi* und werden durch Zeckenbiss übertragen.

Der Erkrankungsgipfel liegt im Bereich der Sommermonate. Eine bis drei Wochen nach Zeckenbiss tritt das typische Erythema chronicum migrans auf. Im weiteren Verlauf kommt es zur systemischen Erkrankung mit allgemeinem Krankheitsgefühl, Fieber, Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen. Einige Wochen bis 3 Monate nach Infektion stellen sich neurologische und auch kardiale Beteiligungen ein (in etwa 10% der unbehandelten Fälle). Häufig finden sich AV-Blockierungen verschiedener Schweregrade (Haddad u. Nadelman 2003).

Im Rahmen der Leitungstörungen, aber auch aufgrund myokardialer Infiltrationen mit Störungen der ventrikulären Erregung, kann es bei diesen Patienten zu Synkopen kommen. Nur selten finden sich tachykarde Rhythmusstörungen. Im EKG imponieren verschiedenste Formen der ST-Segment- und T-Wellenveränderungen. Obwohl sich histologisch das Bild einer Myokarditis findet, kommt es nur selten zu einer linksventrikulären Vergrößerung oder Funktionsbeeinträchtigung. Zeichen der myokardialen Infiltration mit *Borrelia burgdorferi* sind auch in Thalliumszintigraphieuntersuchungen und im Kardio-MRT darstellbar. Aus bioptischen Untersuchungen kann der Erreger direkt nachgewiesen werden, es gibt aber auch Hinweise dafür, dass die Immunreaktion selbst für das kardiale Krankheitsbild verantwortlich sein könnte.

Die Diagnose der Lyme-Karditis wird aufgrund der Klinik (Zeckenbissanamnese, Erythema migrans) sowie der Serologie gestellt. Sechs bis 8 Wochen nach der Infektion sind bei etwa 30% der Patienten Antikörper nachweisbar. Bei initial effektiver Behandlung entwickeln zwar nur wenige Patienten überhaupt Antikörper, dies ist aber anders bei kardialer oder neurologischer Beteiligung, wo bei den meisten Patienten Antikörper nachweisbar sind. Aus Biopsien befallener Organe können die Erreger angezüchtet bzw. ihre DNA durch PCR nachgewiesen werden.

Selbst bei Patienten ohne spezifische antibiotische Therapie hat die Erkrankung eine hohe Ausheilungstendenz, und die Prognose ist als günstig zu bezeichnen. Wegen der AV-Blockierungen ist nur selten eine temporäre Schrittmacherversorgung notwendig. Obwohl keine gesicherten Untersuchungen zum Nutzen der antibiotischen Therapie bei kardialer Manifestation vorliegen, wird eine intravenöse Antibiose mit Ceftriaxon (2g/d) oder Penicillin G (20 Mio.IE/d) für 14 Tage empfohlen. Bei fehlender

Tab. 27.1. Empfohlene antibiotische Therapie (EG IB) bei Lyme-Borreliose bei Karditis (i. v.-Therapie bevorzugt)

Antibiotika	Tagesdosis	Behandlungsdauer (Tage)
Ceftriaxon	2 g i. v.	14–21
Penicillin G	20 Mio. IE i. v.	14–21
Doxycyclin	200 mg oral	21
Amoxicillin	1500 mg oral	21

kardialer Beteiligung kann auch oral mit Doxycyclin (100 mg 2mal täglich) oder Amoxicillin (500 mg 3mal täglich für 14–21 Tage) behandelt werden (Hengge et al. 2003).

27.2.3 Lues (Syphilis)

Die kardiovaskuläre Beteiligung bei Syphilis ist in überwiegender Mehrzahl der Fälle eine Aortitis. Rund 30% der Patienten mit *Treponema pallidum*-Infektion, die nicht therapiert werden, entwickeln späte Komplikationen mit kardiovaskulärer Beteiligung (etwa 10% aller unbehandelten Infektionen). Vorwiegende Manifestationen sind Verengungen der Koronarostien, aneurysmatische Formationen im Bereich der thorakalen Aorta und Aortenklappeninsuffizienz und -stenosen im Rahmen der Aortitis. Eine direkte myokardiale Beteiligung ist selten.

27.2.4 Morbus Whipple

Definition

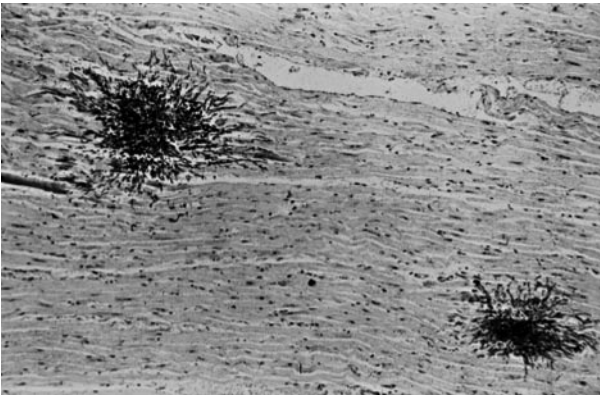
Die intestinale Lipodystrophie (M. Whipple) ist eine chronische, systemische, bakterielle Infektion, die durch den Erreger *Tropheryma whippeli* hervorgerufen wird.

Zu den typischen Symptomen zählen Diarrhoe, Arthralgien und Gewichtsverlust. Häufig kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einer Herzbeteiligung, die sich in Form von EKG-Veränderungen, in einem neu aufgetretenen Herzgeräusch bzw. Zeichen der Herzinsuffizienz primär manifestieren kann. Häufig ist eine Endokarditis mit negativen Blutkulturen zu diagnostizieren. Echokardiographisch zeigen sich in 75% der Fälle Klappenvegetationen (Fenollar et al. 2001). Daneben können sich histologisch eine Myokarditis, eine Perikarditis oder selten eine Koronariitis zeigen.

Die antibiotische Therapie kann mit Trimetoprim/Sulfamethoxazol oder einer Kombination aus Penicillin und Streptomycin durchgeführt werden. Die früher angewendete Monotherapie mit Penicillin oder Tetracyclin zeigte eine hohe Relapsrate und ist deshalb nicht zu empfehlen (bis 43%). Nach durchgemachter Whipple-Endokarditis muss in nahezu 50% der Fälle die betroffene Herzklappe ersetzt werden (Fenollar et al. 2001).

27.2.5 Pilzinfektionen

Pilzinfektionen des Myokards (■ Abb. 27.2) sind eine Rarität. Sie treten vor allem bei Patienten unter lang andauernder Chemotherapie oder bei chronisch immunsupprimierten Patienten auf.



■ **Abb. 27.2.** Candida-Myokarditis im Rahmen einer Candida-Sepsis bei akuter myeloischer Leukämie. Herdförmiger Befall mit Hyphen und Pseudohyphen. PAS-Färbung, Vergr. 50:1. (Foto von Priv.-Doz. Dr. Jochen W.U. Fries, Institut für Pathologie, Universität Köln)

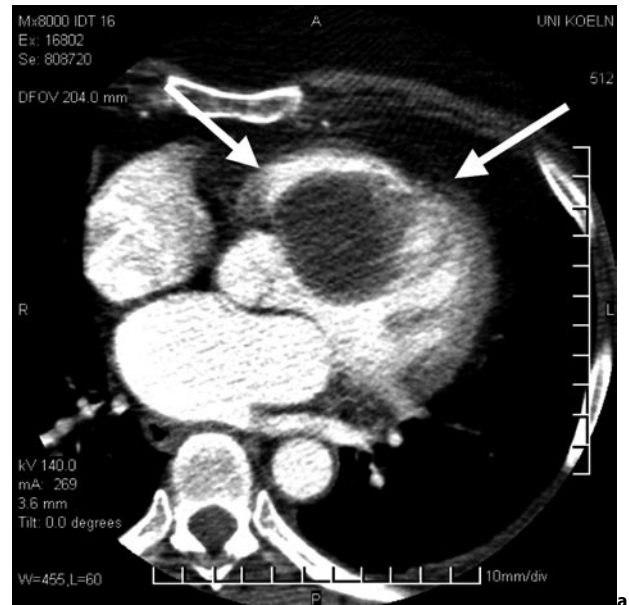
Eine HIV-Infektion und/oder ein langjähriger Drogenabusus sind Risikofaktoren für diese seltene Form einer infektiösen Myokardbeteiligung. Zudem kann nach Herztransplantation unter Immunsuppression oder nach herzchirurgischen Operationen eine kardiale Aspergillose beobachtet werden. Bei weniger als 2% der Patienten mit einer Actinomyces-Infektion wird eine kardiale Mitbeteiligung gesehen. Eine Mitbeteiligung des Herzens bei systemischer Candidose ist ebenfalls möglich, jedoch meist eine Rarität. Durch Mikroabszesse im Bereich des Myokards können Leitungsblockierungen (z. B. AV-Blockierungen) hervorgerufen werden. Hierbei hat sich eine langandauernde Therapie mit Voriconazol in Einzelfällen bewährt.

27.2.6 Chagas-Krankheit

Definition

Die kardiale Mitbeteiligung im Rahmen der Chagas-Krankheit ist die häufigste nichtvirale Form der Myokarditis in Amerika. Der Erreger der Erkrankung ist das Protozoon *Trypanosoma cruzi*.

Die kardiovaskuläre Manifestation zeigt sich als Myokarditis häufig erst Jahre nach der initialen Infektion. Die Erkrankung findet sich mit hoher Prävalenz in Zentral- und Südamerika, Brasilien, Argentinien und Chile. Die Diagnose kann serologisch oder durch Erregernachweis im Serum und anhand echokardiographischer Verlaufskontrollen gestellt werden. Bei der kardialen Beteiligung der Chagas-Erkrankung spielt eine Myokardfibrose eine vorherrschende Rolle, die am ehesten durch den Erreger selber bzw. beteiligte Autoimmunprozesse ausgelöst wird. Eine Infektion mit *Trypanosoma cruzi* verläuft gewöhnlich in zwei Phasen: einer akuten und einer latent-chronischen Phase. Bei Erkrankung treten ein allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Muskelschmerzen, Hepatosplenomegalie, Myokarditis mit progredienter kongestiver Herzinsuffizienz und seltener eine Meningoenzephalitis auf. Die Behandlung ist symptomatisch; obwohl eine antiparasitäre Behandlung effektiv die Parasitenzahl reduzieren kann, ist deren Einfluss auf die kardiale Manifestation unklar (Punukollu et al. 2007).



■ **Abb. 27.3a,b.** Echinokokkuszyste des Kammerseptums. **a** Computertomographiebild des Herzens mit Echinokokkuszyste (Pfeile) im Kammerseptum. **b** Intraoperativer Befund mit Aufblick auf das geöffnete Septum und membranöse Überziehung der Zyste. (Aus Zobel et al. 2006)

27.2.7 Echinokokkosen

Echinokokkosen (■ Abb. 27.3a,b) kommen häufig vor in Ländern mit ausgeprägter Schafzucht, so z. B. in Griechenland und Nordafrika. Der natürliche Wirt von *Echinococcus granulosus* ist der Hund, der Mensch kann allerdings als Zwischenwirt dienen. Kommt es zu einer kardialen Beteiligung, werden die Zysten meist intramyokardial im Bereich des interventrikulären Septums oder im Bereich der linksventrikulären freien Wand beobachtet (Zobel et al. 2006). In den meisten Fällen findet sich hierbei nur eine singuläre Zyste.

Diese Zysten degenerieren und kalzifizieren häufig. Kommt es zu einer Ruptur der Zyste in das Perikard, so kann eine akute Perikarditis entstehen. Bricht eine Zyste in die Herzkammer ein, so sind systemische oder pulmonale Embolien häufig. Neben der Druckerhöhung im pulmonalarteriellen Kreislauf mit den Folgen der Rechtsherzbelastung bei Lungenembolie kann es auch zu anaphylaktischen Reaktionen kommen. Die Symptomatik ist ab-

hängig von der Lokalisation der Zyste wie auch von deren Abgrenzung gegen das umliegende Gewebe und deren Neigung zur Ruptur. Häufig finden sich elektrokardiographisch ST-Strecken- bzw. T-Wellenveränderungen (T-Negativierungen) sowie Blockbilder (Bouraoui et al. 2005). Sind Zysten im Bereich anderer Organe (Leber, Lunge) zu finden, so erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit einer kardialen Zyste, die echokardiographisch oder radiologisch (CT, MRT) nachgewiesen werden kann. Therapie der Wahl besteht in der operativen Entfernung der Zyste nach vorheriger Abtötung des Erregers durch z. B. hochmolare Kochsalzlösung.

27.2.8 Malaria

Zu einer kardialen Beteiligung bei Malaria kommt es sehr selten. Wenn, dann ist als Erreger meist *Plasmodium falciparum* zu finden. Meist finden sich unspezifische ST-/T-Segmentveränderungen, die in der Regel reversibel sind. In seltenen Fällen wurden in autopsischen Untersuchungen Koronarverschlüsse mit parasitenbefallenen Erythrozyten nachgewiesen, wobei hierbei möglicherweise intravaskuläre Prozesse eine entscheidende Rolle spielen. Im Rahmen der effektiven Malariatherapie ist auch die Ausheilung evtl. vorliegender kardialer Manifestationen die Regel. Zusätzlich zum kardialen Befall durch die Plasmodien kann die Malaria-Therapie die kardiale Funktion beeinträchtigen. So ist insbesondere eine Beeinträchtigung des Reizleitungssystems, v. a. in Form von QT-Verlängerungen bis hin zu ventrikulären Tachykardien (z. B. Torsaden) durch die Antimalariamedikamente Primaquin (Na-Kanäle), Mefloquin (K-Kanäle), Halofantrin und Chinin, aber auch anderen kardialen Nebenwirkungen (z. B. Chloroquinkardiomyopathie) bekannt.

27.3 Kardiale Manifestation bei neurologischen Erkrankungen

Verschiedene neurologische Erkrankungen können zu kardialen Manifestationen führen, wobei die primär im ZNS lokalisierten Störungen (z. B. Apoplex, intrakranielle Blutung, Epilepsie oder Migräne) und die neuromuskulären Erkrankungen mit kardialen

Übersicht 27.1. Manifestation von neuromuskulären Erkrankungen

Neuromuskuläre Fehlfunktionen, einhergehend mit elektrokardiographischen Abnormalitäten

- Guillain-Barré-Syndrom
- Muskeldystrophie Typ Duchenne
- Muskeldystrophie Typ Becker
- Kearns-Sayre-Syndrom
- Myotonische Dystrophie
- Myasthenia gravis
- Periodische Paralyse
- Peroneusatrophie

Neuromuskuläre Fehlfunktionen, einhergehend mit Kardiomyopathie

- Muskeldystrophie Typ Duchenne
- Muskeldystrophie Typ Becker
- Myasthenia gravis

Manifestationen unterschieden werden können. Letztere beinhalten Störungen des peripheren Nervensystems (Guillain-Barré-Syndrom, Friedreich-Ataxie), Störungen der neuromuskulären Übertragung (z. B. Myasthenia gravis) sowie Erkrankungen der Muskulatur selbst. Die Ausprägung der kardialen Manifestation ist vielfältig und kann von der asymptotischen Rhythmusstörung bis hin zur progressiven linksventrikulären Dysfunktion reichen.

27.3.1 Guillain-Barré-Syndrom

Definition

Das Guillain-Barré-Syndrom ist eine akut beginnende, entzündliche und demyelinisierende Polyradikuloneuritis, die in typischer Weise als aufsteigende Lähmung mit unterschiedlicher Progredienz, Intensität und Begleitsymptomatik verläuft.

Die Erkrankung tritt meist Tage bis Wochen nach einem viralen Infekt der oberen Luftwege oder des Magen-Darm-Trakts oder auch gelegentlich nach chirurgischen Eingriffen oder Impfungen auf. Initial finden sich Parästhesien, Lumbalgie und Muskelschmerzen, oft symmetrisch und proximal betont. Etwa ein Drittel der Patienten müssen im Verlauf maschinell beatmet werden. Der Höhepunkt der Erkrankung wird meist etwa 4 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome erreicht. Die Remission ist oft aber nicht immer vollständig.

Die Diagnose stützt sich auf das klinische Bild, vervollständigt durch die Veränderungen in der Spinalflüssigkeit sowie der gestörten Nervenleitungsgeschwindigkeit. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht geklärt. Es werden virusinduzierte neuroimmunologische Reaktionen diskutiert. Pathologisch findet sich eine Schädigung der Myelinschicht und entzündliche Rundzellularinfiltrate vorwiegend in den Nervenwurzeln, Spinalganglien und distalen Nervenendigungen. Die kardiovaskuläre Beteiligung lässt sich durch einen Mitbefall der autonomen Nervensysteme erklären. So können Hyper- und Hypotonie auftreten, ebenso wie Tachy- und Bradyarrhythmien. Dies ist besonders bei Patienten mit schwerer Verlaufsform, die auch beatmungspflichtig werden, der Fall. Zudem kann es durch Störungen des autonomen Nervensystems zu koronaren Flussveränderungen bis hin zu EKG-Veränderungen kommen, die einem akuten Koronarsyndrom ähneln (Dagres et al. 2001).

! Cave

Die Arrhythmien können schwere Bradykardien bis hin zum Sinusarrest oder Tachykardien bis hin zum Kammerflattern oder -flimmern beinhalten und damit ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen.

27.3.2 Friedreich-Ataxie

Definition

Die Friedreich-Ataxie gehört zu den spinocerebellären Heredoataxien und ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung.

27.3 · Kardiale Manifestation bei neurologischen Erkrankungen

Es bestehen ausgeprägte Hinterstrangsymptome mit progredienter Ataxie besonders in Form einer schweren Gangstörung; Areflexie und in späteren Stadien Hyperreflexie. Zudem finden sich Kleinhirnseitenstrang- und Kleinhirnsymptome (Nystagmus, zerebellare Sprachstörung etc.) sowie eine generalisierte Muskelschwäche. Die Inzidenz einer kardialen Beteiligung beträgt mehr als 90%; ihr Auftreten ist unabhängig vom Ausmaß der neurologischen Erkrankung.

Echokardiographisch kann häufig eine konzentrische symmetrische linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt werden. Im Rahmen der hypertrophen Kardiomyopathie der Friedreich-Ataxie-Erkrankung ist die linksventrikuläre Funktion normal. Eine diastolische Funktionsstörung, wie sie für die genetische hypertrophe Kardiomyopathie charakteristisch wäre, fehlt meist. Maligne Rhythmusstörungen sind selten, ebenso tritt selten eine dilatierende Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz auf (Bhidayasiri et al. 2005). Eine spezifische Therapie der Erkrankung ist nicht möglich.

27.3.3 Myasthenia gravis

Definition

Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der polyklonale IgG-Antikörper gegen Azetylcholinrezeptoren gebildet werden.

Die exakte immunologische Grundlage dieses Prozesses und die Rolle des Thymus sind derzeit noch unklar. Es findet sich vor allem bei jüngeren Patienten eine Assoziation mit HLA-B8 und HLA-DR3. Zusätzliche Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes, Polymyositis und Thyreotoxikose werden gehäuft angetroffen.

Es liegt eine postsynaptische Störung der neuromuskulären Übertragung mit erhöhter Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur und tageszeitlich fluktuierenden, belastungsabhängigen Paresen vor. Die kardialen Manifestationen sind unspezifische EKG-Veränderungen, Rhythmusstörungen sowie Herzinsuffizienz. Die EKG-Veränderungen sprechen gut auf die Behandlung der Erkrankung mit Neostigmin an. Sehr selten ist auch eine perikardiale Beteiligung bei Myasthenia gravis beschrieben worden (Vats et al. 2004). Wegen ihrer anticholinergen Wirkungen können Antiarrhythmika wie Chinidin, Procainamid und Lidocain die Symptome der Myasthenia gravis verstärken.

27.3.4 Duchenne-Muskeldystrophie

Definition

Bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne handelt es sich um eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Form der progressiven Muskeldystrophie vom Beckengürteltyp.

Erste Symptome der Muskelschwäche finden sich zwischen dem 3. und 4. Lebensjahr. Eine kardiale Beteiligung der Erkrankung ist die Regel. Es kommt zu EKG-Veränderungen, Auftreten einer linksventrikulären Funktionsstörung im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie und Rhythmusstörungen.

Bei den Laborwerten werden CK-Erhöhungen beobachtet, wobei eine Erhöhung der CK-MB-Isoform nicht als Hinweis auf eine myokardiale Dystrophie gewertet werden kann, da dieses Enzym von dystrophie-veränderten Muskeln gebildet wird. Im EKG finden sich typischerweise ein Rechtstyp, hohe R-Zacken und negative T-Wellen über V1-V3 sowie tiefe Q-Zacken in V5, fast V6. Eine Verminderung oder gar das Fehlen der elektrischen Herzachse wird hervorgerufen durch die myokardiale Dystrophie im Bereich der posterobasalen, linksventrikulären Wand (der QRS-Achse) und der angrenzenden lateralen Wand (tiefes Q in V1, aVL, V5, V6).

Die posterobasale und die posterolaterale linksventrikuläre Wand sind die Prädilektionsstellen für die kardiale Beteiligung der Duchenne-Muskeldystrophie (Muntoni 2003). In späteren Stadien kann die echokardiographische Untersuchung Hypomotilität des posterobasalen Abschnittes des linken Ventrikels und, meist jenseits des 20. Lebensjahres, eine dilatative Kardiomyopathie mit verminderter Auswurfraction dokumentieren.

Die Thalliumsintigraphie zeigt übereinstimmend hierzu regionale Perfusionsdefekte; regionale metabolische Störungen können auch mit einer PET-Untersuchung nachgewiesen werden. Es treten Rhythmusstörungen sowie Veränderungen der Reizleitung und verschiedene Formen der Ektopie auf. Häufig zeigen die Patienten persistierende Sinustachykardien mit Herzfrequenzen über 100/min.

Die Erkrankung verläuft progressiv und führt üblicherweise zum Tod durch respiratorische oder kardiale Insuffizienz im Alter von 20 bis 30 Jahren. Eine spezifische Therapie ist derzeit noch nicht möglich, obwohl vielversprechende gentherapeutische Ansätze in Zukunft möglich sein könnten. Die Therapie der Herzinsuffizienz erfolgt symptomatisch. Bei antiarrhythmischer Behandlung sind Procainamid und Phenytoin nicht geeignet, da sie zu einer Verstärkung der Muskelschwäche führen. Während einer Anästhesie mit Halothan, Isofluran oder Succinylcholin traten bei einigen Kindern eine maligne Hyperthermie und Herzstillstand auf.

27.3.5 Myotone Muskeldystrophie

Definition

Die myotone Muskeldystrophie ist eine autosomal-dominant vererbte Systemerkrankung mit den Leitsymptomen einer degenerativen Myopathie und myotoner Reaktion.

Die Erkrankung beruht auf einer Mutation auf dem langen Arm des Chromosoms 19 (19q13.2/13.3). Es liegt eine vermehrte Anzahl von Cytosin-Guanin-Nukleotid-Wiederholungen im untranslatierten Arm eines Proteinkinasegens.

Die Krankheit hat eine hohe Penetranz, sie verläuft aber auch innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich. Häufig nimmt die Schwere der Erkrankung im Verlauf der Generationen zu (Antizipation). Bemerkenswerterweise wird die kongenitale und kindliche Form nahezu immer von der nur subklinisch oder sehr leicht betroffenen Mutter übertragen.

Pathogenetisch gibt es Hinweise dafür, dass der Erkrankung eine Membranstörung zugrunde liegt. So wurden ein Mangel an Insulinrezeptoren und ein auf Muskelfasern normalerweise nicht vorhandener Apaminrezeptor (ein Bienengiftrezeptor) nachge-

wiesen. Zusätzlich wurde eine veränderte Zusammensetzung der Zellmembran beschrieben, und eine verminderte Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität wurde beobachtet. Die Inzidenz liegt bei 3–5 Erkrankten pro 100.000 Geburten.

Die Diagnose stützt sich auf neuromuskuläre Untersuchungen, Elektromyographie, Muskelbiopsie und DNA-Analysen. **Frühe Zeichen** der Erkrankung sind Schwäche der Flexoren im Nackenbereich, Atrophie der sternokleidomastoidalen Muskeln sowie Schwäche der mimischen Muskulatur mit geöffnetem, dreieckförmigem Mund und unvollständigem Lidschluss. Zunächst kommt es meist zu myotonen Reaktionen, die vom Patienten meist als Verlangsamung oder Steifigkeit bei Bewegungen empfunden wird. Bei der klinischen Prüfung der myotonen Reaktion ist die Unfähigkeit zum raschen Muskelschlaffung etwa nach kräftigem Faustschluss (Aktionsmyotonie) oder auch nach Beklopfen von Muskeln (Perkussionsmyotonie) mit Bildung eines idiomuskulären Wulstes oder langsamer tonischer Kontraktion bezeichnend.

Bei der myotonen Dystrophie handelt es sich um eine Systemerkrankung, bei der wesentliche nichtmyotone, nichtmuskuläre Erscheinungsformen zu finden sind wie Katarakt, Hodenatrophie, geistige Retardierung und eine Einbeziehung der glatten Muskulatur.

Die kardiale Beteiligung ist wesentlich im myotonisch dystrophischen Erkrankungsbild und betrifft vornehmlich das infranodale Reizleitungssystem und geringer ausgeprägt Sinusknoten und die Arbeitsmuskulatur selbst. So zeigen diese Patienten Herzrhythmusstörungen, beispielsweise ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien einschließlich Sinusbradykardien, Vorhofextrasystolen sowie Vorhofflimmern, gelegentlich auch ventrikuläre Extrasystolen oder Tachykardien.

Bei etwa 80% der Patienten zeigen sich Abnormitäten bei Funktionsprüfungen des His-Purkinje-Systems mit einer Verlängerung des AV-Intervalls und der effektiven Refraktärperiode des rechten Leitungsastes. So kommt es dann auch zu der Entwicklung eines Rechtsschenkelblockes bei den diagnostischen Vorhofstimulationsuntersuchungen.

Der häufigste EKG-Befund ist eine Verlängerung des AV-Intervalls sowie ein linksanteriorer Hemiblock. Diese Leitungsstörungen können zu Adams-Stokes-Anfällen führen, woraus sich dann die Indikation einer Schrittmachertherapie herleitet. Zudem zeigen ca. 25% der Patienten einen Mitralklappenprolaps, 7% der Patienten haben eine Herzinsuffizienz, und auch plötzliche Herztodesfälle sind berichtet worden (Pelargonio et al. 2002).

27.3.6 Kearns-Sayre-Syndrom

Definition

Diese Erkrankung stellt eine klinische Sonderform der myopathischen Ophthalmoplegia externa mit Pigmentdegeneration der Netzhaut und Reizleitungsstörungen des Herzens dar.

Die Symptome treten vor Beginn des 20. Lebensjahres auf. Ätiologisch liegt eine Deletion in der mitochondrialen DNS vor, die oft sporadisch auftritt. Ursprung des Gendefekts ist immer die mütterliche mitochondriale DNA, da alle Mitochondrien der Zygote von der Eizelle stammen.

Die Erkrankung besteht aus der Trias:

- progressive externe Ophthalmoplegie (meist mit Ptosis beginnend),
- progressive tapetoretinale Degeneration (ausgelöschtes Elektoretinogramm),
- AV-Block mit progressiver kardialer Reizleitungsstörung bis zum AV-Block III. Grades.

Begleitsymptome können Hyporeflexie, Sensibilitätsstörungen, generalisierte Myopathie, Ataxie, Dysphasie, Dysphagie, Liquoreiweißerhöhung, Kleinwuchs und Hypogonadismus sowie Diabetes mellitus sein.

Zwar sind morphologische Veränderungen im Myokard elektronenmikroskopisch nachweisbar, eine Myokarderkrankung im engeren Sinne als muskuläre Pumpfunktionsstörung zählt aber nicht zum Erscheinungsbild der Erkrankung. Ganz im Vordergrund stehen Reizleitungsstörungen. In einigen Fällen kam es zum plötzlichen Herztod; eine Schrittmacherimplantation wird daher empfohlen (Katsanos et al. 2002).

27.4 Seltene angeborene Syndrome mit kardialer Beteiligung

27.4.1 Holt-Oram-Syndrom

Definition

Bei diesem Syndrom tritt eine Kombination aus Herzfehlern und Reduktionsfehlbildungen der oberen Extremität, bedingt durch ein autosomal-dominantes Gen mit stark variabler Expression, auf.

Als Genlokus ist der Transkriptionsfaktor TBX 5 identifiziert worden (Mori u. Bruneau 2004). In ca. 70% der Patienten mit der klinischen Manifestation ist eine Mutation in diesem Gen nachweisbar. Dabei treten Herzfehler mit größerer Häufigkeit auf als Extremitätenfehlbildungen. In abnehmender Häufigkeit sind dies:

- Vorhofseptumdefekt (Ostium secundum),
- Ventrikelseptumdefekt (VSD),
- Persistenz des Ductus Botalli,
- Transposition der großen Arterien.

Die Herzfehler können einzeln oder kombiniert auftreten; es kann auch zu multiplen VSDs im Sinne eines »Swiss-cheese-Septums« kommen. Zudem finden sich EKG-Veränderungen (z. B. AV-Blockierungen). Die Reduktionsfehlbildung im Bereich Schultergürtel/obere Extremität kann ein- oder beidseitig vorkommen. Ist nur eine Seite betroffen, ist dies mit etwa doppelter Häufigkeit die linke Seite. Verschiedene Fehlbildungen können vorkommen, so z. B. Daumenhypoplasie oder -agenesie, triphalangeale Daumen, Doppeldaugen, reduzierte Opposition der Daumen, Radiushypoplasie oder -aplasie, Phokomelie, selten Syndaktylien sowie Hypoplasie des Humerus, der Klavikula oder der Skapula.

Die Erkrankung ist die häufigste Kombination aus Reduktionsfehlbildungen und Herzfehlern (Inzidenz: 0,95 auf 100.000 Einwohner).

27.4.2 Ellis-van-Creveld-Syndrom

Definition

Das Krankheitsbild wird hervorgerufen durch den Defekt eines pleotropen Gens, und es äußert sich unter anderem in einer charakteristischen Skelettdysplasie mit Zwergwuchs, Herzfehlern und Polydaktylie.

Es wurde zuerst 1940 in einer Amish-Gemeinde im Bundesstaat New York identifiziert. Als möglicher Genlocus für Mutationen ist das EVC- bzw. EVC2-Gen charakterisiert worden. Zur Manifestation des Krankheitsbildes kommt es nur bei Homozygotie des defekten Gens.

Die Erkrankten zeigen bei Geburt einen dysproportionierten Minderwuchs, eine postaxiale oder axiale Hexadaktylie der Hände, gelegentlich auch der Füße sowie eine Nagelhypoplasie. Zudem werden eine verkürzte Oberlippe und verschiedene Zahnanomalien beobachtet. Die begleitenden Herzfehler sind ein Single-Atrium, ein Vorhofseptumdefekt oder ein »double-outlet« rechter Vorhof mit Blutfluss in sowohl rechten als auch linken Ventrikel.

27.4.3 Kartagener-Syndrom

Das Kartagener-Syndrom oder primäre ziliäre Dyskinesie umfasst eine Kombination aus hereditären Fehlbildungen mit der Trias:

- Bronchiektasen,
- Situs inversus (Dextrokardie),
- Sinusitis.

Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt und hat eine Inzidenz von ca. 1 auf 40.000 Einwohner. Pathogenetisch liegt der Erkrankung eine Struktur-anomalie der Zilien zugrunde, diese verursachen Störungen der mukoziliären Transportsysteme und führen so zu rezidivierenden bronchopulmonalen Infekten und Bronchiektasen. Auch die Spermienmotilität ist gestört. Durch embryogenetische Fehldrehung des Herzschlauches kommt es in 50% der Fälle zur Dextrokardie (Carlen u. Stenram 2005). Ein genauer Genlocus ist bislang nicht identifiziert worden.

27.4.4 LEOPARD-Syndrom

Definition

Bei dem LEOPARD-Syndrom (kardiokutanes Syndrom, Multiple-Lentiginose-Syndrom) liegt eine seltene vererbliche Störung mit ausgeprägter Lentiginose und diversen Entwicklungsdefekten vor.

Das Akronym LEOPARD wurde von den Anfangsbuchstaben der Hauptsymptome abgeleitet:

- ausgeprägte Lentiginose mit 2-8 mm großen bräunlichen Flecken in sehr dichter Aussaat am Stamm und in geringerer Verteilung am restlichen Körper,
- EKG-Veränderungen (Überleitungsstörungen, Schenkelblockbilder, Erregungsausbreitungsstörungen),
- okulärer Hypertelorismus, seltener andere kraniofaziale Fehlbildungen,

- valvuläre Pulmonalstenose (manchmal kombiniert mit Aortenstenose),
- Anomalien im Genitalbereich wie bilateraler Kryptorchismus, ferner bei Männern Hypoplasie des Genitals mit Hypospadie, bei Frauen hypoplastische Ovarien,
- Retardierung des Wachstums mit Kleinwuchs,
- sensorische Innenohrschwerhörigkeit oder Taubheit (»deafness«).

Als Genlocus sind Mutationen in der Protein-Tyrosine-Phosphatase (Typ 11) gefunden worden, die zu einer erhöhten intrazellulären Phosphataseaktivität führen (Ogata u. Yoshida 2005).

27.4.5 Rubinstein-Taybi-Syndrom

Es handelt sich um ein Dysmorphiesyndrom mit den Hauptbefunden: spitze Nase mit langem Septum und breite, absteigende distale Phalangen der ersten Strahlen. Die Patienten zeigen Kleinwuchs, Mikrozephalie, breite Daumen und Großzehen sowie verschiedene Anomalien im Gesichtsschädel. Organmanifestation sind fakultativ; hier finden sich insbesondere Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus) und Nierenfehlbildungen. Als Genlocus wurden Mutationen in einem zyklischen AMP Transkriptionselement (CREB) gefunden (Hallam u. Bourtchouladze 2006).

27.4.6 DiGeorge-Syndrom

Das DiGeorge-Syndrom oder das Syndrom des 4. Kiemenbogens bezeichnet einen kongenitalen Defekt der Anlage der 3. und 4. Schlundtasche und des 4. Kiemenbogens mit konsekutiver Unterentwicklung bzw. Agenesie von Thymus, Parathyreoidea, Aortenbogen und (fakultativ) anatomisch benachbarter Organe. Ätiologisch wurden Deletionen im Chromosom 22 (22q11.2) gefunden, was auch zu dem »CATCH-22«-Akronym für dieses Syndrom geführt hat. Im Vordergrund steht ein Immundefekt, an kardio-vaskulären Beteiligungen bestehen ein unterbrochener Aortenbogen bzw. eine hypoplastische Aorta, ein Truncus arteriosus communis sowie andere Herzfehler. Prognostisch am wichtigsten für Patienten, die unter diesem Syndrom leiden, ist das Ausmaß der aortalen und kardialen Beteiligung.

27.4.7 Ehlers-Danlos-Syndrom

Dieses Syndrom ist eine vererbte Bindegewebsstörung, die Haut, Band- und Gelenkapparat, Augen sowie Gefäße und innere Organe befallen kann. Es werden 10 Typen unterschieden.

Ätiologisch bestehen bei diesen Krankheitsbildern autosomal-dominante (Typ 1–4, 7, 8), autosomal-rezessive (Typ 6, evtl. Typ 10) sowie X-chromosomale (Typ 5 und 9) Gendefekte.

Bezüglich des Organbefalls, des Schweregrads der Symptome, der Genetik und der biochemischen Defekte liegt eine heterogene Erkrankung vor. Vor allem beim Typ 4 kann es zu spontanen Rupturen von großen Arterien, v. a. der Aorta ascendens mit oder ohne vorbestehende Aneurysmata kommen. Zudem wird häufig eine Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz beobachtet.

27.4.8 PAGOD-Syndrom

Das PAGOD-Syndrom ist eine extrem seltene Malformation, die einhergeht mit einer Pulmonalarterien- und Lungendysplasie, Zwerchfeldefekten, Genitalentwicklungsstörungen und weiteren komplexen Herzfehlern. Diese beinhalten z. B. einen hypoplastischen linken Ventrikel und Aorten- und Mitralatresie. Erfolgsversprechender therapeutischer Ansatz kann eine modifizierte Norwood-Operation sein. Ein spezifischer Genloкус für Mutationen ist noch nicht bekannt.

Literatur

- Bhidayasiri R, Perlman SL, Pulst SM, Geschwind DH (2005) Late-onset Friedreich ataxia: phenotypic analysis, magnetic resonance imaging findings, and review of the literature. *Arch Neurol* 62: 1865–1869
- Bouraoui H, Trimeche B, Mahdhaoui A et al. (2005) Echinococcosis of the heart: clinical and echocardiographic features in 12 patients. *Acta Cardiol* 60: 39–41
- Carlen B, Stenram U (2005) Primary ciliary dyskinesia: a review. *Ultrastruct Pathol* 29: 217–220
- Casiero D, Frishman WH (2006) Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev* 14: 227–231
- Dagres N, Haude M, Baumgart D et al. (2001). Assessment of coronary morphology and flow in a patient with Guillain-Barre syndrome and ST-segment elevation. *Clin Cardiol* 24: 260–263
- Dixon AC (1991) The cardiovascular manifestations of leptospirosis. *West J Med* 154: 331–334
- Fenollar F, Lepidi H, Raoult D (2001) Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis* 33: 1309–1316
- Geremek M, Witt M (2004) Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions. *J Appl Genet* 45: 347–361
- Haddad FA, Nadelman RB (2003) Lyme disease and the heart. *Front Biosci* 8: 769–782
- Hallam TM, Bourtchouladze R (2006) Rubinstein-Taybi syndrome: molecular findings and therapeutic approaches to improve cognitive dysfunction. *Cell Mol Life Sci* 63: 1725–1735
- Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK et al. (2003) Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 3: 489–500
- Katsanos KH, Pappas CJ, Patsouras D et al. (2002) Alarming atrioventricular block and mitral valve prolapse in the Kearns-Sayre syndrome. *Int J Cardiol* 83: 179–181
- McCall D (1987) Alcohol and the cardiovascular system. *Curr Probl Cardiol* 12: 1–414
- Mori AD, Bruneau BG (2004) TBX5 mutations and congenital heart disease: Holt-Oram syndrome revealed. *Curr Opin Cardiol* 19: 211–215
- Muntoni F (2003) Cardiomyopathy in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 16: 577–583
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. (2004) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 110: 2747–2771
- Ogata T, Yoshida R (2005) PTPN11 mutations and genotype-phenotype correlations in Noonan and LEOPARD syndromes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2: 669–674
- Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T et al. (2002) Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 88: 665–670
- Punukollu G, Gowda RM, Khan IA et al. (2007) Clinical aspects of the Chagas' heart disease. *Int J Cardiol* 115: 279–283
- Vats HS, Richardson SK, Pulkurthy S (2004) Pericarditis in myasthenia gravis. *Cardiol Rev* 12: 134–137
- Zobel C, Kuhn-Regnier F, Kruger K et al. (2006) Echinococcus cyst located in the interventricular septum. *Clin Res Cardiol* 95: 600–604

Herztransplantation

J. Müller-Ehmsen

28.1 Evaluation vor Herztransplantation – 527

28.1.1 Indikationen – 527

28.1.2 Kontraindikationen – 529

28.2 Das transplantierte Herz – 531

28.2.1 Das denervierte Herz – 531

28.2.2 Chimärismus im transplantierten Herz – 531

28.3 Immunsuppression – 531

28.4 Komplikationen – 534

28.4.1 Abstoßungsreaktionen – 535

28.4.2 Infektionen – 536

28.4.3 Transplantatvaskulopathie – 538

28.4.4 Neoplasien – 539

28.4.5 Osteoporose – 539

28.4.6 Hyperlipoproteinämie – 541

28.4.7 Arterielle Hypertonie – 541

28.5 Lebensqualität nach Herztransplantation – 541

Literatur – 541



Die erste orthotope Herztransplantation am Menschen wurde am 3. Dezember 1967 von Professor Christian Barnard in Kapstadt, Südafrika, durchgeführt. Der Patient, ein 54-jähriger Diabetiker, überlebte 18 Tage und starb dann an einer Infektion. Zu einem etablierten Therapieverfahren der terminalen Herzinsuffizienz entwickelte sich die Herztransplantation erst in den 80er Jahren nach Entdeckung und Zulassung des Cyclosporin A zur Immunsuppression und Einführung der routinemäßigen Abstoßungsdiagnostik mittels Endomyokardbiopsie. Weltweit wurden bereits über 85.000 Herzen erfolgreich transplantiert.

In Deutschland lag die jährliche Zahl an Herztransplantationen in den 90er Jahren um 500 pro Jahr, leider liegt sie inzwischen wegen fehlender Spenderorgane deutlich darunter. Wurden 1998 noch 528 Transplantationen in der Bundesrepublik durchgeführt, so waren es im Jahr 2009 nur noch 363 (<http://www.eurotransplant.org>).

Die große Diskrepanz zwischen Organbedarf und -verfügbarkeit stellt eines der größten Probleme der Transplantationsmedizin dar. Selbst bei strenger Indikationsstellung kann man davon ausgehen, dass heutzutage der Bedarf an Organen die Verfügbarkeit um etwa das 3-fache übersteigt. Derzeit versterben aufgrund der langen Wartezeit bis zu 50% der auf eine Transplantation wartenden Patienten. Eine Lösung dieses Problems ist zurzeit nicht absehbar.

28.1 Evaluation vor Herztransplantation

28.1.1 Indikationen

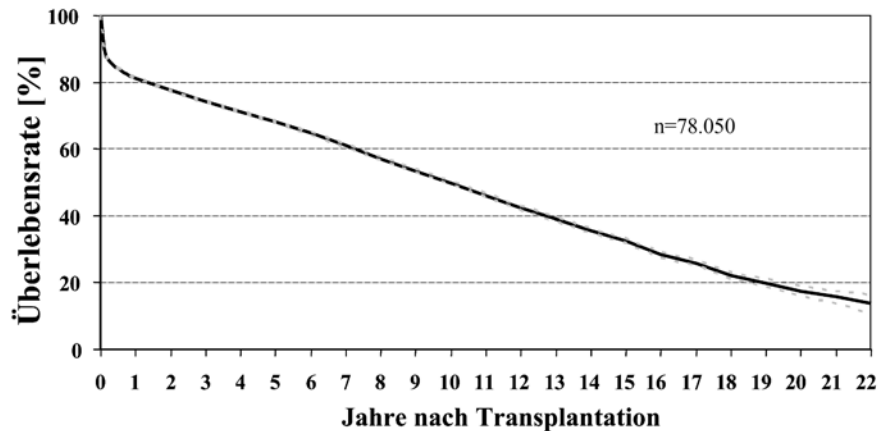
Die Indikation zur Herztransplantation besteht prinzipiell, wenn bei einem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz trotz maximaler Ausschöpfung der medikamentösen und instrumentellen Therapie die körperliche Leistungsfähigkeit aus kardialer Ursache so eingeschränkt ist, dass selbst die einfachen Verrichtungen des täglichen Lebens gar nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden können (Indikation: Lebensqualität). Darüber hinaus kann versucht werden, die Lebenserwartung des

Patienten ohne Herztransplantation abzuschätzen und mit der Lebenserwartung nach Herztransplantation zu vergleichen. Bei einem Vorteil zugunsten der Herztransplantation besteht eine Indikation zur Herztransplantation mit dem Ziel der Lebensverlängerung. Aufgrund der guten Nachbeobachtung sind die Überlebensraten nach orthotoper Herztransplantation bekannt (z. B. www.eurotransplant.org oder www.ISHLT.org). So liegt die 1-Jahresüberlebensrate um 85%, die 5-Jahresüberlebensrate um 70% und die 10-Jahresüberlebensrate um 50% mit steigender Tendenz in den letzten Jahren (■ Abb. 28.1).

Wesentlich schwieriger hingegen ist die Abschätzung der Prognose des Patienten bei organerhaltender – in der Regel medikamentöser und instrumenteller – Therapie. Für die chronische Herzinsuffizienz gibt es neben den international anerkannten klinischen Indikationen zur Herztransplantation (z. B. refraktäre Herzinsuffizienz NYHA IV) bislang keine einheitlich anerkannten prognostischen hämodynamischen Marker. Hinzu kommt, dass in der medikamentösen Therapie in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte gemacht wurden (z. B. ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteronantagonisten). Auch die Resynchronisationstherapie bei Patienten mit Linksschenkelblock ggf. in Kombination mit einem implantierbaren Kardioverter/-defibrillator (ICD) konnte die Prognose der Patienten deutlich verbessern. Eine Herztransplantation mit dem Ziel der Lebensverlängerung kommt daher erst in Betracht, wenn man alle modernen Möglichkeiten der medikamentösen und medizintechnischen Therapie ausgeschöpft hat und dennoch eine schlechtere statistische Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur Herztransplantation besteht. Neben verschiedenen prognostisch ungünstigen Faktoren, die man zur Abschätzung der Letalität heranziehen kann (■ Tab. 28.1), wurde in einer aktuellen Arbeit erstmals aus einer Kohorte von 1125 herzinsuffizienten Patienten aus 6 großen klinischen Studien ein valider Score zur Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit erstellt (Levy et al. 2006).

Mit Hilfe von einfach zu bestimmenden Routineparametern kann so die 1-, 2- und 3-Jahresletalität herzinsuffizienter Patienten nach dem »Seattle Heart Failure Model« bestimmt werden. Der Score wurde bereits unter der Webadresse www.seattleheartfailuremodel.org öffentlich zugänglich gemacht. Ein Fallbeispiel ist in ■ Abb. 28.2 dargestellt.

■ **Abb. 28.1.** Überlebensrate nach orthotoper Herztransplantation von Januar 1982 bis Juni 2007 (n=78.050). (Quelle: International Society for Heart and Lung Transplantation 2009, www.ISHLT.org)



■ **Tab. 28.1.** Auswahl an Prognoseprädiktoren bei hochgradiger Herzinsuffizienz

	Parameter	Ungünstig unter optimierter Therapie
Symptomatik	NYHA	Refraktär IV rezidivierende Dekompensationen
Hämodynamik	EF	<20–25%
	HI	<2,0 l/min/m ²
	PCP	>20 mm/Hg
	EDDI	>40 mm/m ²
	RVAF	<35%
	Mitrale Dezelerationszeit	<120–140 ms
Funktion	VO ₂ max	<10–14 ml/kgKG/min (<50% Soll)
Neurohumoraler Status	Na ⁺ Noradrenalin, Endothelin, BNP, TNF-α	<134 mmol/l »Deutliche« Erhöhung
Arrhythmien	ventrikuläre Ektopie	>10 VES/h, NSVT, VT/VF

NYHA Klassifizierung der New York Heart Association; EF Ejectionsfraktion; HI Herzindex; PCP Pulmonalkapillardruck; EDDI enddiastolischer Durchmesser; RVAF rechtsventrikuläre Auswurffraktion; VO₂ Sauerstoffaufnahme, BNP Brain-natriuretisches Peptid; TNF-α Tumornekrosefaktor-α; VES ventrikuläre Extrasystolen; NSVT »nonsustained ventricular tachycardia«; VT/VF »ventricular tachycardia/ventricular fibrillation«

Bei einer 1-Jahressterblichkeit über 15% (und damit statistisch schlechter als nach HTX) trotz medikamentöser Intervention oder Resynchronisationstherapie (CRT) wäre im Hinblick auf das Überleben eine klare Indikation für eine Herztransplantation gegeben. Als weiterer Score zur Beurteilung der Prognose herzinsuffizienter Patienten muss der sog. Aaronson-Score genannt werden, der allerdings vor Etablierung der β -Blocker-Therapie entwickelt wurde und daher mit aktuellen Überlebenszahlen verwendet werden muss (Koelling et al. 2004).

Im Bereich der funktionellen Parameter hat die spiroergometrisch gemessene maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) die größte Bedeutung. Als prognostisch sehr ungünstig gilt ein Wert unter 10 ml/min/kg bzw. weniger als 50% des Alterssolls. Dieses wurde aktuell auch nochmals bei Patienten unter einer modernen optimalen Therapie validiert (O'Neill et al. 2005).

Die prognostische Bedeutung von neurohumoralen Parametern wie Hyponatriämie (< 134 mmol/l), erhöhte Plasmaspiegel von Noradrenalin (>800–1000 pg/ml), Endothelin-1 (v. a. Big-Endothelin), atrialem (ANP) oder brain natriuretischen Peptid (BNP) und Tumornekrosefaktor α ist in vielen Studien gezeigt worden. Keiner dieser Parameter ist allerdings bislang generell in der Entscheidung zur Transplantationsindikation etabliert.

Die von der Bundesärztekammer vorgeschlagenen Indikationskonstellationen sind in der ► Übersicht 28.1 aufgeführt (Richtlinien Organtransplantation 14.2.2003). Außerdem wurden von der International Society of Heart and Lung Transplantation inzwischen erste Leitlinien vorgelegt, in denen die Kriterien für eine Listung zur Herztransplantation diskutiert werden (Mehra et al. 2006).

Trotz genauer Evaluation und Berücksichtigung statistisch festgelegter negativer Prädiktoren ist das Risiko für einen Patienten individuell nach wie vor nur mit begrenzter Sicherheit abzuschätzen. Einschränkend z. B. zum Seattle Heart Failure Model muss betont werden, dass hier quasi die bestmögliche Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz ermittelt wird, da die Daten aus den großen klinischen Studien generiert werden, somit also das Überleben von Patienten unter Studienbedingungen widerspiegelt, welches oftmals besser ist als in der Patientenversorgung »im richtigen Leben«. Demgegenüber geben die Registerzahlen der ISHLT die tatsächlichen Überlebenszahlen aus der täglichen Praxis wieder. Dringend zu berücksichtigen ist auch, dass wegen der bestehenden Wartezeiten auf eine Transplantation die Indikation zur Transplantation vorausschauend getroffen werden muss; es muss also die Frage beant-



■ **Abb. 28.2.** Beispiel Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten mit Herzinsuffizienz ohne und mit (»post-intervention«, durchgezogene

Linie im Diagramm) verbesserter Medikation, errechnet nach »Seattle Heart Failure Model«. (<http://www.seattleheartfailuremodel.org>)

Übersicht 28.1. Indikationen zur Herztransplantation gemäß Richtlinien der Bundesärztekammer 2003

Anamnese

- Ruhedyspnoe mit Zunahme bei geringster Belastung (NYHA IV)

Untersuchung

- Zeichen der Linksherzdekompensation
- Zeichen der Rechtsherzdekompensation

Labor

- Hyponatriämie <135mmol/l
- Noradrenalin Spiegel >800 pg/ml
- ANP >125pg/ml

EKG

- refraktäre höhergradige ventrikuläre Arrhythmien

Echokardiogramm

- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser >75mm
- linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser >65mm
- Verkürzungsfraction <15%

Röntgen-Thorax

- Herz-Thorax-Quotient >0,55

Hämodynamik

- Linksventrikuläre Auswurfraction (EF) <20%
- Herzindex <2l/min/m²
- linksventrikulärer enddiastolischer Druck >20mmHg
- zentraler Venendruck >15mmHg

Funktionsdiagnostik

- maximale O₂-Aufnahme < 10–14 ml/min/kg KG

wortet werden, ob in ca. 2 Jahren eine Indikation zur Transplantation besteht.

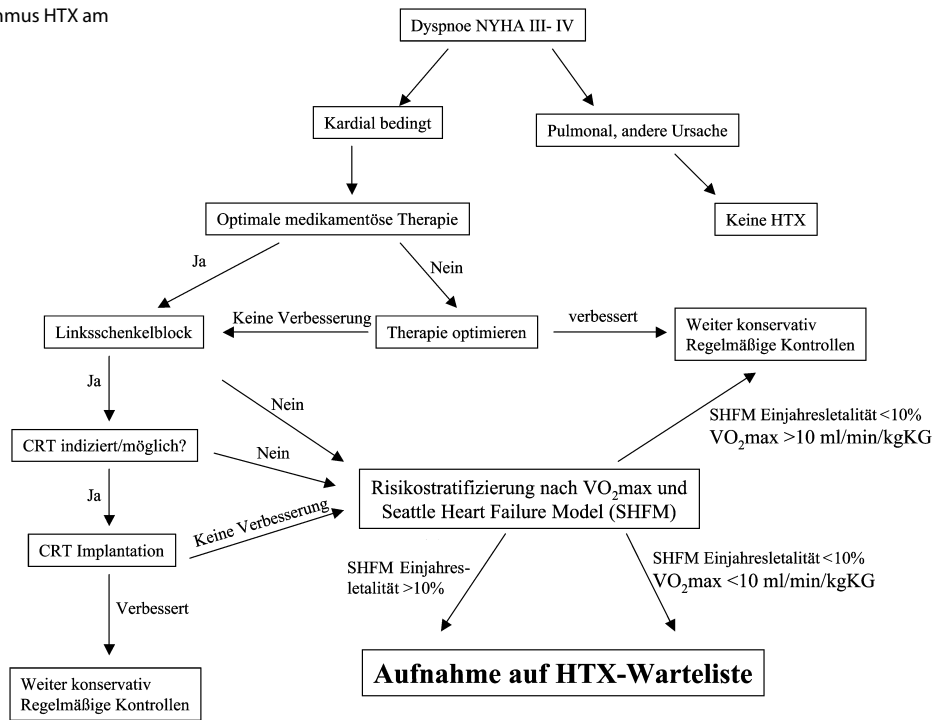
- Die Indikation zur Transplantation bleibt eine individuelle, repetitiv zu überprüfende Entscheidung, die in enger Kooperation zwischen transplantationserfahrenen Kardiologen und Herzchirurgen getroffen werden muss. Ideal ist es, wenn die Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz ab NYHA-Stadium III in regelmäßigen Abständen (z. B. einmal jährlich) in einem Zentrum evaluiert werden, welches eine große Expertise in der Behandlung der Herzinsuffizienz und in der Herztransplantation vorweisen kann.

■ Abbildung 28.3 zeigt den hierfür im Herzzentrum Köln zugrunde liegenden Entscheidungsalgorithmus. Darüber hinaus können neben der chronischen Herzinsuffizienz auch andere kardiale Erkrankungen eine Indikation zur Herztransplantation darstellen – dieses jedoch viel seltener. Dazu gehören z. B. intractable Herzrhythmusstörungen, angeborene Herzfehler oder kardiale Tumoren.

28.1.2 Kontraindikationen

Die genaue Evaluation vor einer Aufnahme auf die Herztransplantationswarteliste sollte auch die Erkrankungen und psychosozialen Aspekte erfassen, die das postoperative Risiko erhöhen und so eine Kontraindikation für die Transplantation bedeuten können. Die wesentlichen Kontraindikationen sind in ■ Tab. 28.2 aufgeführt. Aufgrund des medizinischen Fortschritts sind ehemals als Kontraindikation beschriebene Erkrankungen wie der insulinpflichtige Diabetes mittlerweile tolerabel. Ebenso gibt es

■ **Abb. 28.3.** Entscheidungsalgorithmus HTX am Herzzentrum Köln



■ **Tab. 28.2.** Absolute und relative Kontraindikation der orthotopen Herztransplantation

Absolute Kontraindikationen

- Lungengefäßwiderstand >4–6 WE in Ruhe ohne Abnahme auf <3–4 WE durch Vasodilanzien (z. B. intravenös PGE₁ oder PGI₂, inhalativ NO
- Akute und chronische Infektionen
- Akutes Magen- oder Duodenalulkus
- Maligne Erkrankung oder Systemerkrankung mit schlechter Prognose
- Ausgeprägte Lungenparenchymerkrankung
- Leberinsuffizienz (Bilirubin >2,5 mg/dl)
- Insulinpflichtiger Diabetes mellitus mit hochgradigen sekundären Organkomplikationen
- Divertikulitis
- Fehlende Patientencompliance
- Bestehende Drogen- oder Alkoholabhängigkeit

Relative Kontraindikationen

- Akute Lungenembolie (≤1 Monat)
- Schwer einstellbarer insulinpflichtiger Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz
- Ausgeprägte Osteoporose
- Ausgeprägtes Übergewicht
- Biologisches Alter über 65 Jahre
- Psychosoziale Instabilität

PGE₁ Prostaglandin E₁; PGI₂ Prostazyklin; NO Stickstoffmonoxid; WE Wood-Einheiten

inzwischen keine strikte Altersbegrenzung mehr. In den Eurotransplantstaaten wurde das Programm »old for old« entwickelt, bei dem ältere Patienten (>65 Jahre) Spenderorgane von älteren Spendern erhalten. Lediglich beim Vorliegen multipler Organ-dysfunktionen liegt weiterhin eine absolute Kontraindikation vor. Allgemein akzeptierte Kontraindikationen sind schwere prog-

nostisch ungünstige System- oder Tumorerkrankungen oder aktive Suchterkrankungen.

Eine besondere Bedeutung kommt der Messung des Lungengefäßwiderstandes (PVR) zu. Ein erhöhter PVR geht mit der Gefahr eines intra- oder früh postoperativen Rechtsherzversagens des an die hohen Lungengefäßwiderstände nicht gewöhnten Spenderorgans einher. Da bei den meisten Patienten, die für eine Herztransplantation anstehen, eine langjährige Linksherzinsuffizienz mit chronischer pulmonaler Stauung besteht, ist bei vielen eine pulmonale Hypertonie nachweisbar. Oft ist diese rein sekundär, d. h. nicht nur der pulmonalarterielle, sondern auch der pulmonalvenöse Druck ist aufgrund hoher LV-Füllungsdrücke erhöht, ohne dass ein erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand vorliegt. Manchmal besteht aber auch bereits eine fixierte Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes auf über 3-5 Wood-Einheiten (>240–400 dyn x s x cm⁻⁵), welche eine Kontraindikation für eine Herztransplantation ist. Bei diesen Patienten muss eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung auf eine Reversibilität des erhöhten PVR durchgeführt werden. Aufgrund der höchsten Effektivität sollten hierbei Prostaglandinderivate wie z. B. Iloprost (nach Verträglichkeit 0,5–2,0 ng/kg KG langsam intravenös oder 50 µg per Inhalation über ca. 15 min) verwendet werden, da hierunter mit der niedrigsten non-responder-Rate zu rechnen ist. Alternativ kann inhalatives NO mit ähnlicher Effektivität verwendet werden. Wenn bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie der Lungengefäßwiderstand unter pharmakologischer Testung wieder auf Werte unter 3 Wood-Einheiten gesenkt werden kann, besteht keine Kontraindikation gegen eine Herztransplantation. Liegt der Widerstand weiter zwischen 3-5 WE, sollte eine strenge Risikoabwägung erfolgen. Bei einem fixierten pulmonalarteriellen Widerstand über 5 WE kann keine Herztransplantation erfolgen. In diesen Fällen müssen je nach klinischem Befinden der Patienten weitere Optionen (Implantation eines linksventrikulären [LVAD] oder biventrikulären

■ **Tab. 28.3.** Notwendige Untersuchungen vor Herztransplantation

Allgemeine Untersuchungen	Anamnese Körperliche Untersuchung, Größe, Gewicht Klinisch-chemische Untersuchungen (inkl. Nieren-, Leberfunktion, Elektrolyte, Differenzialblutbild, Gerinnungsstatus, Glukose, Lipidstatus, Schilddrüsenhormone, Eiweißelektrophorese, Urinsediment, Hämoocult-Test etc.) Lungenfunktion Doppler: extrakranielle Halsgefäße Abdominalsonographie Gastroskopie ^a Koloskopie ^a CT: Abdomen ^a , Schädel ^a Röntgen: NNH, Zähne, Kiefer
Konsile	Zahnarzt, HNO-Arzt inkl. Audiogramm, Psychiater, Gastroenterologe, ggf. weitere
Kardiale Untersuchungen	EKG Thoraxröntgenaufnahme Echokardiographie Rechtsherzkatheter inkl. pharmakologischer Reversibilitätstestung eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes Linksherzkatheter inkl. Koronarangiographie Maximale O ₂ -Aufnahme unter Belastung
Immunologische Untersuchungen	Blutgruppenbestimmung HLA-Typisierung Bestimmung präformierter Reaktiver Antikörper
Serologische und mikrobiologische Untersuchungen	Serologien für Hepatitis A, B, C, Herpesviren, HIV, CMV, EBV, Toxoplasmose, Lues, Candida, Mykoplasma, ggf. weitere Urin- und Stuhlkulturen Rachenabstrich, Nasenabstrich, Achselabstrich, Leistenabstrich

^a fakultativ, wünschenswert

[BiVAD] Assist-Devices zur vorübergehenden oder permanenten mechanischen Unterstützung oder sogar die Implantation eines »total artificial heart« [TAH]) erwogen werden. Falls der Patient noch ambulant geführt werden kann, sollte zunächst eine medikamentöse Therapie mit spezifischer pulmonaler Hypertoniemedikation erfolgen, z. B. Sildenafil). Unter diesen Maßnahmen kann sich der pulmonale Kreislauf häufig wieder soweit verbessern, dass dann eine orthotope Herztransplantation möglich ist (»bridge to HTX«). In einer deutschen Multizenterstudie (Prophet-Studie) mit Gabe von intravenösem Alprostadil konnte allerdings gezeigt werden, dass bei ca. 95% der Patienten vor Herztransplantation mit einer Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes über 2,5 Wood-Einheiten ($>200 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$) keine fixierte pulmonale Hypertonie vorlag und die Werte auf für eine Transplantation akzeptables Niveau absenkbar waren.

Alle zu einer genauen Evaluation und individuellen Risikoabschätzung vor einer Herztransplantation notwendigen Untersuchungen sind in ■ Tab. 28.3 aufgeführt.

28.2 Das transplantierte Herz

28.2.1 Das denervierte Herz

Durch die kardiale Denervierung bestehen keine afferenten und efferenten Kontakte zwischen Transplantat und Empfänger. Folgen der fehlenden afferenten Innervation sind das Fehlen eines Angina-pectoris-Schmerzes sowie eine Augmentation der cyclosporininduzierten arteriellen Hypertonie durch Verlust der cholinergen Reflexvasodilatation. Wegen des fehlenden efferenten parasympathischen Einflusses besitzt das denervierte Herz eine höhere Ruhfrequenz zwischen 90 und 110/min. Die Entkopplung vom sympathischen Nervensystem macht sich erst in körperlichen oder seelischen Stresssituationen bemerkbar. So ist die Belastungsanpassung beim herztransplantierten Patienten deutlich verzögert und tritt erst nach einigen Minuten nach Freisetzung der Katecholamine aus dem Nebennierenmark ein. Durch die sympathische Denervierung des transplantierten Herzens kommt es zu einer verstärkten Ausbildung von sympathischen Rezeptoren und somit zu einer Überempfindlichkeit des Organs bzw. des Empfängers gegenüber Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin. Ebenso lässt sich eine negativ chronotrope und inotrope Supersensitivität gegenüber parasympathikomimetischer Stimulation nachweisen.

Eine partielle sympathische Reinnervierung ist ab 2–3 Jahre nach Transplantation wahrscheinlich und hat möglicherweise eine klinische Relevanz: So wurde bei Patienten mit Nachweis einer sympathischen Reinnervation in der Positronen-Emissions-Tomographie eine signifikant erhöhte maximale Sauerstoffaufnahme gegenüber Patienten ohne Reinnervation gemessen.

28.2.2 Chimärismus im transplantierten Herz

Nach orthotoper Herztransplantation wurden 2002 erstmals Hinweise für das Vorhandensein einer Immigration von Zellen des Organempfängers in das transplantierte Spenderorgan gefunden. So konnten beim männlichen Empfänger eines weiblichen Spenderorgans im Transplantat zahlreiche Zellen mit einem Y-Chromosom (also Zellen des Empfängers), die sich molekulargenetisch als Vorläuferzellen von z. B. Endothel oder Myokard identifizieren lassen, nachgewiesen werden. Die genaue Herkunft und Bedeutung dieser Zellen ist derzeit noch unklar. Denkbar wäre eine Rolle bei reparativen Vorgängen im transplantierten Herz oder im Rahmen von Reinnervierungsprozessen. Allerdings scheinen sich die Hinweise zu verdichten, dass es sich bei den Zellen mit Empfängerursprung eher um Monozyten und daraus abgeleiteten Zellen handelt als um transdifferenzierte Kardiomyozyten. Zum Teil sind die gemachten Beobachtungen auch durch Zellfusionen zwischen Empfängerblutzellen und Zellen des Spenderorgans zu erklären.

28.3 Immunsuppression

Die Immunantwort des Empfängers gegen die Alloantigene des Spenderorgans beginnt direkt mit der Implantation. Aufgrund des ersten Kontakts mit den Spenderantigenen geht die Frühphase nach Transplantation mit dem höchsten Abstoßungsrisiko einher. Im Zeitverlauf kommt es zu einer gewissen Adaptation des Immunsystems und zur Abnahme des Abstoßungsrisikos.

- Eine lebenslange immunsuppressive Therapie, die in der vulnerablen direkten postoperativen Phase besonders intensiv durchgeführt werden muss, ist nach Herztransplantation unumgänglich.

Die gemeinsamen Nachteile aller zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva sind die begrenzte Spezifität und Effektivität, eine jeweils substanzspezifische Toxizität sowie das deutlich erhöhte Infektionsrisiko durch die geschwächte Immunabwehr des Patienten.

Ziel der immunsuppressiven Therapie ist die Verhinderung einer akuten oder chronischen Abstoßung bei möglichst geringer Toxizität und unter Vermeidung von Infektionen und anderen Komplikationen im Zusammenhang mit dem geschwächten Immunsystem des Patienten (z. B. Malignome). Ein völlig einheitliches, weltweit akzeptiertes Immunsuppressionsschema nach Herztransplantation gibt es bislang nicht. Gegenwärtiger Standard ist eine Dreifachtherapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Kortikoiden. Bei Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf wird nach einigen Monaten zumeist eine steroidfreie Zweifachtherapie angestrebt. Zur Verhinderung einer Abstoßung in der Frühphase verwenden viele Zentren eine zusätzliche Induktionstherapie mit polyklonalem Antithymozytenglobulin (ATG vom Kaninchen), monoklonalem Anti-CD3-Antikörper (Muromonab-CD3 von der Maus) oder einem Interleukin-2-Rezeptor-Antikörper Daclizumab bzw. Basiliximab. Für die Induktionstherapie konnte bezogen auf Abstoßungsreaktionen ein Benefit nachgewiesen werden. Da aber der Effekt auf das Langzeitüberleben des Organempfängers unklar ist und eine erhöhte Inzidenz von Infektionen und Malignomen diskutiert wird, besteht bislang kein internationaler Konsens bezüglich der Durchführung einer Induktionstherapie.

Durch die Entwicklung neuer Immunsuppressiva sind in den letzten Jahren die Ergebnisse nach Organtransplantation verbessert worden. So belegen aktuelle Daten den Vorteil des erst 1998 zur HTX zugelassenen Mycophenolat-Mofetil gegenüber Azathioprin, so dass die Therapie mit MMF mittlerweile Standard geworden ist. Tacrolimus bietet eine potente Alternative zum bereits seit den 80er Jahren verwendeten Cyclosporin A und konnte in neueren Studien in Kombination mit MMF die Freiheit von Abstoßungen nach dem ersten Jahr auf über 78% verbessern (Groetzner et al. 2004). In vielen Zentren, so auch am Herzzentrum Köln, hat Tacrolimus daher Cyclosporin A bereits als first-line Therapie abgelöst. Insgesamt stellen Calcineurininhibitoren (Cyclosporin oder Tacrolimus) bei fast allen Zentren weltweit die Basis der Immunsuppression dar.

Bei zunehmend verbessertem Langzeitüberleben erlangen auch die Langzeitnebenwirkungen der Calcineurininhibitoren Cyclosporin und Tacrolimus (Niereninsuffizienz, Transplantatvaskulopathie, Neoplasien) zunehmend klinische Relevanz und tragen vermehrt zu Morbidität und Mortalität bei. Im Fokus des Interesses stand daher in den letzten Jahren die Suche nach einer Immunsuppression die v. a. die Nierenfunktion weniger beeinträchtigt und die Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie besser hemmt. Anfang 2000 war erstmals Rapamycin verfügbar, das einen komplett neuen Wirkmechanismus und somit auch ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil aufwies. Rapamycin bindet an das spezifische zytosolische Protein FKBP-12, welches die Aktivierung des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) hemmt, einer essenziellen Kinase für die Progression des Zell-

zyklus. Die Hemmung von mTOR führt zu einer Blockade von mehreren spezifischen Signaltransduktionspfaden. Als Folge wird die Lymphozytenaktivierung gehemmt und dadurch die Immunantwort unterdrückt. Zudem wird die Proliferation von B- und T-Zellen sowie von Fibroblasten, glatten Muskelzellen, hämatopoetischen Zellen u.a. gehemmt. Tierexperimentell wies Rapamycin eine gute immunsuppressive Wirkung ohne Nephrotoxizität auf.

Nach Herztransplantation wurde Rapamycin (Derivate: Sirolimus, Everolimus) erstmals 2000 eingesetzt (Snell et al. 2002; Keogh et al. 2004). In Kombination mit einem Calcineurininhibitor zeigte sich eine gute immunsuppressive Wirksamkeit, reduzierte Infektionsraten für Cytomegalievirus und erstmals eine reduzierte Inzidenz an Transplantatvaskulopathie (Keogh et al. 2004; Eisen et al. 2003; Mancini et al. 2003). Jedoch wiesen die mit Rapamycin behandelten Patienten trotz fehlender Nephrotoxizität von Rapamycin und trotz reduzierter Calcineurininhibitorspiegel eine signifikant schlechtere Nierenfunktion als bei der herkömmlichen Standardimmunsuppression (Calcineurininhibitor, Azathioprin, Steroide) auf. Erste Berichte von einer erfolgreichen Konversionstherapie bei chronischer Niereninsuffizienz wiesen darauf hin, dass die Nierenfunktion sich bei Patienten v. a. dann verbessert, wenn der Calcineurininhibitor komplett abgesetzt wurde. In einer prospektiven Studie konnte 2004 erstmals gezeigt werden, dass bei chronischer Niereninsuffizienz die Konversion zu einer komplett calcineurininhibitorfreien Immunsuppression bestehend aus Rapamycin und MMF zu einer signifikant verbesserten Nierenfunktion ohne vermehrte Abstoßungsraten führte (Groetzner et al. 2004). Ob die Reduktion des Calcineurininhibitors oder das komplette Ersetzen des Calcineurininhibitors durch Rapamycin zu einem besseren klinischen Ergebnis führt, ist zurzeit noch offen. Erste Erfahrungen über die Machbarkeit und Sicherheit einer komplett calcineurininhibitorfreien De-novo-Immunsuppression mittels Everolimus und MMF wurden in den letzten Monaten berichtet. Die Effekte der neuen Immunsuppressiva in der Langzeittherapie und die Ergebnisse größerer Studien an Herztransplantierten bleiben abzuwarten.

Cyclosporin A

Die Einführung des Cyclosporin in die klinische Transplantation 1983 stellte den wesentlichsten medikamentösen Fortschritt in der Transplantationsmedizin dar. Cyclosporin A besitzt eine spezifische Wirkung auf immunkompetente T-Lymphozyten. Die Bildung und Freisetzung von Interleukin-1 aus aktivierten Makrophagen und Interleukin-2 aus aktivierten T-Helferzellen wird inhibiert und damit die Bildung zytotoxischer T-Lymphozyten und T-Helferzellen verhindert. T-Suppressorzellen bleiben unbeeinflusst. Durch eine verbesserte lipophile Galenik kann eine optimierte und konstantere Resorption erzielt werden (z. B. Sandimmun optoral). Die Dosierung wird unter Blutspiegelkontrollen durchgeführt. Standardmäßig erfolgt die Bestimmung mittels eines monoklonalen Radioimmunoassays vor Medikamenteneinnahme, das heißt 12 h nach der letzten Einnahme (Talspiegelbestimmung). Hierbei werden Vollblutspiegel von 100–300 ng/ml angestrebt; in der frühpostoperativen Phase im oberen Bereich, in der späten postoperativen Phase im niedrigen Bereich. Leider besitzt der Talspiegelwert (C₀) von Cyclosporin A nur eine schlechte Korrelation zum Goldstandard der Medikamentenspiegelbestimmung, der »Area under the curve« (AUC). Eine deutlich bessere Korrelation zur AUC bietet die Bestimmung des C₂-Wertes 2 h ± 15 min nach Einnahme des Medikaments. Bei

Leber- und Nierentransplantierten konnte das C2-Monitoring im Vergleich zur Talspiegelbestimmung die Inzidenz von Abstoßungsreaktionen signifikant reduzieren (relative Risikoreduktion um 25%).

Wichtigste Nebenwirkung des Cyclosporin A ist in der frühpostoperativen Phase ein Nierenversagen durch arterioläre Medianekrosen und Tubulusschädigung. Auch im langfristigen Verlauf wirkt Cyclosporin A nephrotoxisch. Durch geringere initiale Cyclosporindosierungen ist jedoch die Rate bleibender ausgeprägter Nierenfunktionsbeeinträchtigungen deutlich geringer geworden. Weitere Nebenwirkungen von Cyclosporin bestehen in der Induktion einer arteriellen Hypertonie, einer Einschränkung der Leberfunktion, Hypertrichose, Tremor, Krampfanfällen, brennenden Parästhesien, Gingivahyperplasie, Anämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie und Hyperlipidämie. Cyclosporin kann lymphoproliferative Erkrankungen, insbesondere das PT-LD-Syndrom (posttransplant lymphoproliferative disorder) induzieren.

Cyclosporin besitzt pharmakologische Interaktionen mit einer Reihe von Medikamenten. Cyclosporinspiegelsteigerungen werden beobachtet unter der Gabe von Macrolidantibiotika (Erythromycin etc.), Doxycyclin, Ketokonazol, oralen Kontrazeptiva, Calciumantagonisten und Propafenon. Cyclosporinspiegelsenkungen werden induziert durch Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturate, Metamizol und Rifampicin aufgrund der Induktion des Cytochrom-P-450-Systems. Kombinationen mit anderen potentiellen nephrotoxischen Substanzen sollten vermieden werden.

Tacrolimus

Tacrolimus wurde erstmals 1989 in der klinischen Herztransplantation eingesetzt. Der Wirkmechanismus ähnelt dem von Cyclosporin A, die Effektivität ist jedoch 10–100mal größer. Tacrolimus führt im Vergleich zu Cyclosporin zu einer geringeren Häufigkeit behandlungsbedürftiger Abstoßungen. Aufgrund fehlender großer Studien bei Herztransplantierten ist Tacrolimus bislang jedoch nicht offiziell zur Immunsuppression nach HTX zugelassen. Der empfohlene Talspiegel vor Einnahme liegt bei 7–18 ng/ml und sollte wie beim Cyclosporin A in der frühen Phase im oberen Bereich und langfristig bei komplikationslosem Verlauf im unteren Bereich gehalten werden. Das Nebenwirkungsspektrum ähnelt dem des Cyclosporin. Ein negativer Einfluß auf den Fettstoffwechsel oder eine Erhöhung des Blutdrucks sind für Tacrolimus im Gegensatz zum Cyclosporin nicht beschrieben. Jedoch besteht eine erhöhte Neurotoxizität sowie eine vermehrte Neigung zur Entwicklung eines Diabetes mellitus. Insgesamt bietet Tacrolimus auch bei herztransplantierten Patienten eine gute Alternative zum Cyclosporin A und kann bei Abstoßungen unter Cyclosporin oder ausgeprägten Fettstoffwechselstörungen und/oder Bluthochdruck eingesetzt werden. In vielen Zentren wird Tacrolimus bereits als Basismedikament eingesetzt.

Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MMF, Cellcept) hemmt die De-novo-Synthese von Purinen, die für T- und B-Lymphozyten essentiell sind. Hierdurch wird die zelluläre und humorale Abstoßung inhibiert. Mycophenolat ersetzt in der Kombinationstherapie Azathioprin. Die Kombination Cyclosporin und MMF wies in einer großen randomisierten multizentrischen Studie mit 650 Patienten im Vergleich zu Cyclosporin und Azathioprin eine gerin-

gere Häufigkeit behandlungsbedürftiger Abstoßungsereignisse auf. Die derzeit empfohlene Dosierung bei Herztransplantierten beträgt 2-mal 1,5 g/Tag. Bei Talspiegelkonzentrationen unter 0,9 mg/l konnte ein erhöhter Score an bioptisch gesicherten Abstoßungsreaktionen nachgewiesen werden als bei Patienten mit höheren Talspiegeln. Weitere Studien an Patienten nach Herztransplantation sprechen dafür, dass ein Talspiegel von über 2,5 mg/l angestrebt werden sollte. Hierfür waren allerdings zum Teil höhere Tagesdosen erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist eine sorgfältige Überwachung geboten, da es bei diesen Patienten zur Akkumulation der Mycophenolsäure kommen kann. Tagesdosen von über 2-mal 1 g sollten bei diesen Patienten nicht überschritten werden.

Wie bei den anderen Immunsuppressiva können auch unter MMF ein Reihe von Nebenwirkungen auftreten. Neben hämatologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen führen hierbei v. a. die gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) zu Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen und somit zur Gefährdung des Transplantats. Bei diesen Patienten kann versucht werden, auf die neuere magensaftresistente Formulierung von Mycophenolsäure (Myfortic) zu wechseln.

Azathioprin

Azathioprin ist ein Imidazolderivat des 6-Merkaptopurin. Zur Minimierung und Stratifizierung der Nebenwirkungen war es fester Bestandteil der üblichen Dreifachimmunsuppression. Mittlerweile ist es vom potenteren Mycophenolat Mofetil (MMF) mehr und mehr verdrängt worden und kommt zumeist nur bei MMF-Unverträglichkeit zum Einsatz. Die Dosierung ist abhängig von der Leukozytenzahl. Bei Leukozytenwerten unter 4000 wird Azathioprin reduziert bzw. pausiert. Nebenwirkungen umfassen u. a. Myelosuppression, Schwindel, Cholestase, Pankreatitis, Alveolitis und Fieber. Bei Kombination mit Allopurinol ist unter Blutbildkontrolle eine Reduktion des Azathioprin auf 25% der Dosis nötig. Besser sollte die Kombination überhaupt vermieden werden.

Kortikoide

Kortikoide sind neben Cyclosporin A und MMF das dritte verwendete Standardimmunsuppressivum. Nach intra- und perioperativer intravenöser Gabe wird im postoperativen Verlauf über mehrere Wochen eine kontinuierliche Reduktion auf zuletzt 0,1–0,15 mg/kgKG/Tag nach 3 Monaten vorgenommen.

❗ Cave

Im längerfristigen Verlauf sollte bei Fehlen rezidivierender Abstoßungsreaktionen ein Versuch unternommen werden, Kortikoide vollständig abzusetzen. Gründe hierfür sind die ernsthaften Cortisonnebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes mellitus und das Infektionsrisiko. Darüber hinaus ist eine hohe kumulative Cortisongesamtdosis mit einem erhöhten Risiko einer Transplantatvaskulopathie assoziiert.

Everolimus

Die Wirkung des Everolimus (Certican) beruht wie bei Sirolimus auf der Hemmung des Enzyms mTOR (s. u. ► Abschn. »Sirolimus«), im Unterschied zu Sirolimus ist Everolimus jedoch auch zur immunsuppressiven Therapie nach Herztransplantation zugelassen. Eine große Studie an 634 herztransplantierten Patienten konnte zeigen, dass die frühpostoperative Gabe von Everolimus

das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie in einem einjährigen Follow-up im Vergleich zu Azathioprin (jeweils in Kombination mit CyA, Steroid und Statin) signifikant reduzierte. Ferner kam es zu weniger CMV-Infekten (Eisen et al. 2003). Everolimus ist das jüngste Medikament, das zur Immunsuppression bei Herztransplantierten zugelassen wurde. Neben der Zulassung zur Primärtherapie in Kombination mit CyA und Prednisolon kann es auch bei rezidivierenden Abstoßungen unter der bisherigen Therapie, MMF-Unverträglichkeit (z. B. gastrointestinalen Nebenwirkungen) oder zur Primär- und Sekundärprophylaxe der Transplantatvaskulopathie eingesetzt werden. Die Tagesdosis von Everolimus liegt bei 1,5–3 mg verteilt auf 2 Einzelgaben. Der Serumtalspiegel sollte zwischen 3 und 8 ng/ml liegen. Bei den meisten Patienten wird dieser Wert durch Gabe von 2×0,75 mg per os erreicht. Aufgrund von Wechselwirkungen zu Cyclosporin muss bei gleichzeitiger Gabe von Everolimus die CyA-Dosis in der Regel um etwa 20% reduziert werden, da es sonst zu einem Anstieg des CyA Spiegels kommt. Ob ähnlich wie beim Sirolimus der Cyclosporin-Spiegel im Blut gesenkt werden kann, ist bislang nicht in größeren Studien untersucht. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen erscheint jedoch eine Senkung des CyA-Talblutspiegels auf Werte zwischen 80 und 100 ng/ml bei stabiler Transplantatfunktion und vorliegender Nephropathie ohne erhöhte Abstoßungsgefahr möglich zu sein. Inzwischen wird sogar häufig erfolgreich eine CNI-freie Immunsuppression mit Everolimus und MMF durchgeführt, die sich aufgrund der verringerten Nephrotoxizität zum Standard in der chronischen Therapie herztransplantierten Patienten entwickeln könnte.

Sirolimus

Sirolimus (Rapamycin, Rapamune) hemmt die T-Zell-Aktivierung, indem es sowohl die kalziumabhängige als auch die kalziunabhängige intrazelluläre Signaltransduktion hemmt. Seine Wirkungen werden durch einen Mechanismus ausgelöst, der anders ist als der von Cyclosporin, Tacrolimus und anderen immunsuppressiven Substanzen. Experimentelle Befunde lassen vermuten, dass Sirolimus an das spezifische zytosolische Protein FKPB-12 bindet und dass der FKPB-12-Sirolimus-Komplex die Aktivierung des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) hemmt, einer essenziellen Kinase für die Progression des Zellzyklus. Die Hemmung von mTOR führt zu einer Blockade von mehreren spezifischen Signaltransduktionspfaden. Als Folge wird die Lymphozytenaktivierung gehemmt und dadurch die Immunantwort unterdrückt. In ersten Studien bei Herztransplantierten konnte durch Kombination mit Sirolimus die Cyclosporin-Dosis ohne Gefahr vermehrter Abstoßungen deutlich reduziert werden (Snell et al. 2002). Aktuellste Daten zeigen, dass bei Langzeittransplantierten mit Nephropathie Cyclosporin bzw. Tacrolimus eventuell auch ganz zugunsten des Sirolimus abgesetzt werden können. In einer kleineren Studie wurde hierdurch die Nierenfunktion im Vergleich zu einer Kombination aus Sirolimus und CyA weiter verbessert, ohne dass vermehrt Abstoßungen auftraten (z. B. Grotzner et al. 2004). In vielen Transplantationszentren kommt Sirolimus daher zumindest zur Dosisreduktion des CyA bei Herztransplantierten mit Nephropathie zum Einsatz. Eine Zulassung zum Einsatz nach HTx besteht bislang jedoch nicht. Der Wirkungsbereich von Sirolimus liegt bei ~8–14 ng/ml (Talspiegel) und wird in der Regel mit 1-mal 2 mg/Tag erreicht. Größere klinische Studien zum Einsatz von Sirolimus in Kombination mit reduziertem oder ohne Cyclosporin bleiben abzuwarten.

■ **Tab. 28.4.** Empfohlene Medikamentendosis und Talspiegel in der Langzeittherapie nach Herztransplantation. Die genauen Dosierungen richten sich dem individuellen Krankheitsverlauf sowie der Kombination der verschiedenen Immunsuppressiva

Medikament	Dosis	Talspiegel
Cyclosporin A	3–6 mg/kgKG/Tag	100–300 ng/ml
Mycophenolat-Mofetil	2–3 g/Tag	1–3 mg/l
Tacrolimus	2–10 mg/Tag	7–18 ng/ml
Everolimus	1,5–3 mg/Tag	3–8 ng/ml
Sirolimus	2–6 mg/Tag	8–14 ng/ml

Im Herzzentrum Köln besteht die immunsuppressive Standardtherapie zu Beginn aus einer Dreifach-therapie aus Tacrolimus, MMF und Steroiden. Nach 6–12 Monaten werden die Steroide dann sukzessive ausgeschlichen, so dass nach spätestens 12 Monaten eine Erhaltungstherapie mit Tacrolimus und MMF besteht.

Beim Auftreten von immunsuppressivaassoziierten Nebenwirkungen besteht die Möglichkeit der Konversion auf alternative Regime. Dabei muss auf eine lückenlose Immunsuppression geachtet werden, ein wesentliches Überlappen der Immunsuppressiva oder eine Pause sind zu vermeiden. Bei progredienter, chronischer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <50 ml/min) unter Therapie mit Calcineurininhibitoren sollte z. B. eine Konversion auf Everolimus (ggf. auch Sirolimus) und MMF angestrebt werden. Hierzu sollte aus Sicherheitsgründen die Wirksamkeit des neuen Regimes nachgewiesen werden (Myokardbiopsie nach 1 und 3 Monaten).

Insgesamt bietet die wachsende Anzahl von neu verfügbaren Immunsuppressiva mit teilweise unterschiedlichen und somit sich ergänzenden Wirkmechanismen die Möglichkeit, eine individuelle, patientenangepasste Therapie zu verabreichen. Je nach Risikoprofil kann ggf. auf immunsuppressive Alternativen zurückgegriffen werden.

In ■ Tab. 28.4 sind die üblichen Dosierungen und Talspiegel der gängigen Immunsuppressiva aufgeführt. Die Angaben dienen der Orientierung und sind dem individuellen Patienten anzupassen. So variieren die empfohlenen Talspiegel z. B. auch in Abhängigkeit von der gewählten immunsuppressiven Kombination.

28.4 Komplikationen

Aufgrund der anfänglich besonders ausgeprägten Abwehrreaktion des Empfängers gegen das Spenderorgan und der damit verbundenen hochdosierten immunsuppressiven Therapie stellen im ersten Jahr nach Herztransplantation akute myokardiale Abstoßungen und Infektionen die Hauptkomplikationen dar.

Mit Entwicklung einer partiellen Toleranz gegenüber dem Spenderorgan und somit möglicher Reduzierung der Immunsuppression treten jenseits des ersten Jahres andere Probleme in den Vordergrund.

- Eine der führenden Todesursachen im Langzeitverlauf stellt die Transplantatvaskulopathie dar.

Hierbei handelt es sich um eine spezifische immunologisch vermittelte Form einer akzelerierten Koronararteriosklerose, die

Übersicht 28.2. Mögliche Probleme nach Herztransplantation

- Abstoßung (zellulär, humoral, hyperakut)
- Infektionen
- Transplantatvaskulopathie
- Neoplasien
- Transplantationsassoziierte Hypertonie
- Niereninsuffizienz
- Osteoporose
- Hyperlipoproteinämie
- Andere immunsuppressivaassoziierte Nebenwirkungen

häufig zu langstreckigen Koronarstenosen führt. Weitere Probleme im Langzeitverlauf stellen u. a. die Entwicklung von Neoplasien, Niereninsuffizienz, Hypertonie, Hyperlipoproteinämien oder Osteoporose dar (► Übersicht 28.2).

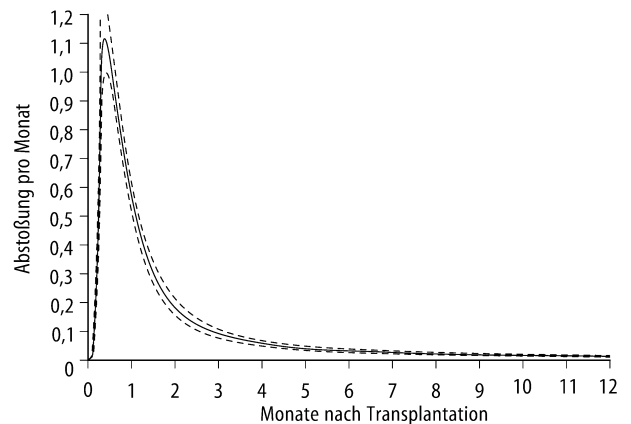
28.4.1 Abstoßungsreaktionen

❶ Trotz der immunsuppressiven Therapie können lebenslang Abstoßungsreaktionen auftreten. Eindeutige klinische Hinweise können fehlen oder lediglich in uncharakteristischen Symptomen wie allgemeinem Krankheitsgefühl, innerer Unruhe, Gewichtszunahme, Spannungsgefühl im Bauch oder Dyspnoe bestehen. Eine regelmäßige Abstoßungsdiagnostik ist daher dringend indiziert.

Die überwiegende Zahl der Abstoßungsreaktionen wird als zellulär vermittelt angesehen (ca. 70%), der Rest als antikörpervermittelt oder gemischt. Selten ist die hyperakute peri- bzw. direkt postoperative Abstoßung bei Vorliegen präformierter HLA-Antikörper. Aufgrund des immensen »antigenic challenge« besteht das höchste Abstoßungsrisiko innerhalb der ersten 4 Wochen postoperativ mit einem Maximum in der zweiten Woche (■ Abb. 28.4). In den ersten 24 Monaten nach Transplantation sind Abstoßungen für knapp 25% der Todesfälle verantwortlich. Ca. 40% der Patienten erleiden im ersten Jahr eine Abstoßung, bei 20% sind es mehr als eine. Als Risikofaktoren für das Auftreten der ersten Abstoßung bzw. für eine höhere Abstoßungsinzidenz im ersten Jahr gelten die Anzahl der HLA-Mismatches, weibliches Empfänger- oder Spendergeschlecht sowie junges Empfänger- oder Spenderalter.

Diagnostik von Abstoßungsreaktionen

Die Endomyokardbiopsie über die rechte Vena jugularis interna gilt als Goldstandard der Abstoßungsdiagnostik. Histologisch ist die Abstoßung durch ein fokales oder diffuses mononukleäres Zellinfiltrat, überwiegend durch aktivierte T-Lymphozyten gekennzeichnet. Bei aggressiver Lymphozyteninfiltration sind Myozytenschädigungen bis hin zur Nekrose, bei sehr starker Ausprägung ein polymorphes Zellinfiltrat mit Ödem, Hämorrhagie, Zellnekrosen und Vaskulitis sichtbar. Die Einteilung der zellulären Abstoßungsreaktionen wurde im ISHLT Consensus Report 2005 überarbeitet und eine Revision der bisherigen Nomenklatur vorgelegt. Dabei wird vereinfacht zwischen keiner Abstoßungsreaktion (0 R), einer leichten Abstoßung (1 R – entsprechend den



■ **Abb. 28.4.** Häufigkeitsverteilung der ersten Abstoßung im Zeitverlauf nach Herztransplantation. (Nach Kirklin u. Barrat-Boyes 1983)

Graden 1A, 1B und 2 der alten Nomenklatur), einer mäßigen bis mittelgradigen Abstoßung (2 R – entsprechend dem Grad 3 A der alten Nomenklatur) und einer schweren Abstoßungsreaktion (3 R – entsprechend 3B und 4 der alten Nomenklatur) unterschieden (Stewart et al. 2005). Der Buchstabe R steht hierbei für die revidierte Nomenklatur (■ Tab. 28.5).

Die antikörpervermittelten, vaskulären Abstoßungen, die eine deutlich schlechtere Prognose haben und daher ein aggressiveres Behandlungsprotokoll erfordern, können durch eine zusätzliche immunhistochemische Aufarbeitung des Gewebes diagnostiziert werden.

Da die meisten Abstoßungsreaktionen klinisch asymptomatisch verlaufen, müssen die diagnostischen Maßnahmen in regelmäßigen, mit zunehmendem Zeitabstand von der Transplantation größer werdenden Abständen routinemäßig durchgeführt werden. Dies verursacht einen hohen logistischen und personellen Aufwand für die Erkennung eines statistisch seltenen Problems. Weit über 90% aller routinemäßig durchgeführten Endomyokardbiopsien zeigen keine Abstoßungsreaktion. Auch aus diesem Grund werden zunehmend nichtinvasive Methoden zur Abstoßungsdiagnostik eingesetzt. In der frühpostoperativen Phase existiert bereits seit Mitte der 80er Jahre das zytoimmunologische

■ **Tab. 28.5.** Histologische Klassifikation der zellulären Abstoßung gemäß ISHLT, bisherige und revidierte Nomenklatur (Billingham et al. 1990; Stewart et al. 2005)

Grade	Bisherige Nomenklatur	Revidierte Nomenklatur
0	Keine Abstoßung	0 R
1	A= Herdförmiges (perivaskuläres oder interstitielles) Infiltrat ohne Nekrose	1 R
	B= Diffuses, aber spärliches Infiltrat ohne Nekrose	1 R
2	Nur ein Herd mit aggressiver Infiltration und/oder fokaler Myozytenzerstörung	1 R
3	A= Multifokales, aggressives Infiltrat und/oder Myozytenzerstörung	2 R
	B= Diffuser, entzündlicher Prozess mit Nekrose	3 R
4	Diffuses, aggressives, polymorphes ± Infiltrat ± Ödem ± Hämorrhagie	3 R

Monitoring. Hierbei werden T-Lymphozyten- und Monozyten-Subpopulationen mittels »Fluorescence Activated Cell Sorter« (FACS) genauer differenziert, um so Zellen zur Infektabwehr von für das Transplantat schädigenden Zellpopulationen zu unterscheiden. Auf diese Weise erhält man ein genaueres Bild zum Immunstatus des Patienten (Unter- versus Überimmunsuppression) und kann so die immunsuppressive Therapie individueller anpassen.

Ein in den letzten Jahren zur Abstoßungsdiagnostik Verbreitung findendes Verfahren stellt die Echokardiographie und Dopplerechokardiographie dar. Hierbei werden mehrere Parameter aus 2-D Bild, M-Mode und Pulsed-Waved (PW) Dopplerechokardiogramm zur intraindividuellen Verlaufskontrolle verwendet. Am sensitivsten ist hierbei die Beurteilung diastolischer Funktionsstörungen. Zu Bedenken ist jedoch, dass auch diastolische Funktionsstörungen nicht spezifisch für eine Abstoßung sind, sondern auch bei Überimmunsuppression oder bei myokardialer Hypertrophie vorkommen. Mittlerweile liegen von mehreren Zentren Untersuchungen zur echokardiographischen Abstoßungsdiagnostik vor, die keine negativen Auswirkungen des biopsiefreien Vorgehens im Vergleich zu regelmäßigen Endomyokardbiopsien finden konnten. Wesentlich für den Erfolg des echokardiographischen Monitorings sind jedoch ein erfahrener Untersucher sowie eine ausreichende Schallbarkeit der Patienten.

Weitere Möglichkeiten zur Abstoßungsdiagnostik werden von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich eingesetzt und beurteilt. Hierzu gehören das intramyokardiale Elektrokardiogramm, Anti-Myosin-Antikörper-Szintigraphie, die Magnetresonanztomographie sowie diverse weitere bildgebende Methoden oder serologische (Tumornekrosefaktor α , Troponin) Methoden.

Eine aktuelle Untersuchung zu BNP (Brain Natriuretic Peptide) -Spiegeln, die bei der Herzinsuffizienz bekanntermaßen mit der Prognose der Patienten korrelieren, zeigte deutlich erhöhte BNP-Spiegel bei Herztransplantierten mit einem Maximum im ersten Monat nach der Transplantation (Median 282 pg/ml). Nach einem halben Jahr stabilisierten sich die Werte auf erhöhtem Niveau zwischen 60 und 100 pg/ml. Wie bei der Herzinsuffizienz korrelierten auch bei transplantierten die Werte gut mit hämodynamischen Parametern (rechtsventrikulärer und pulmonalarterieller Druck).

! Cave

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen BNP-Spiegeln und dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen konnte nicht gezeigt werden, so dass eine routinemäßige Kontrolle der BNP-Spiegel bei Herztransplantierten nicht indiziert ist (Arnau-Vives et al. 2004).

Therapie einer Abstoßung

Die Therapie einer Abstoßungsreaktion richtet sich nach dem histologischen Grad der Myokardbiopsie, dem Grad der hämodynamischen Einschränkung (Herzzeitvolumen in der Rechtsherzkatheteruntersuchung), der Häufigkeit und Bedeutsamkeit vorausgehender Abstoßungsreaktionen und den vorliegenden Risikofaktoren einer Abstoßungsreaktion, einschließlich des Zeitpunkts nach HTX.

Der histologische Abstoßungsgrad 1A (1 R) erfordert meist keine spezifische Therapie. Die Serumspiegel der immunsuppressiven Therapie sollten regelmäßig kontrolliert werden. Bei zu niedrigen Spiegeln ist eine Anpassung der Medikamentendosis vorzunehmen. Abstoßungen Grad 1B und 2 (1 R) sollten in Ab-

hängigkeit der oben genannten Punkte beurteilt werden. Da auch eine hochdosierte immunsuppressive Abstoßungstherapie nicht frei von Komplikationen ist (Infektionen), sollte bei klinisch und echokardiographisch unauffälligen Patienten hier primär eine Optimierung der Basistherapie erfolgen. Dieses kann eine Anhebung der Medikamentendosis, ein Therapiewechsel z. B. von Cyclosporin auf Tacrolimus oder eine kurzzeitige Erhöhung der oralen Kortisondosis beinhalten. Wird bei geringen Abstoßungsreaktionen der Grade 1B und 2 (1 R) keine Therapie durchgeführt, so sind engmaschige Kontrollen angezeigt, um eine Progression zu einem höheren Schweregrad, die in ca. einem Drittel der Fälle stattfindet, zu erfassen.

- Histologische Abstoßungsgrade 3A, 3B und 4 (2 R bzw. 3 R) erfordern eine stationäre i.v.-Therapie mit Methylprednisolon 500–1000 mg/Tag über 3 Tage. Eine Kontrollmyokardbiopsie 1 Woche nach Therapie ist obligat

Unter diesem Behandlungskonzept kommt es in 85% zu einer Rückbildung der Abstoßung. Bei schweren Abstoßungen mit Myozytolysen (Grad III-IV nach ISHLT; 3 R) oder steroidrefraktärer Abstoßungsreaktion wird zusätzlich mit Antithymozytenglobulin (5mg/kg/Tag) oder monoklonalem Antikörper Muromonab (5 mg/Tag) behandelt.

- Bei mehreren Abstoßungen trotz ausreichender Basistherapie mit Cyclosporin A, MMF und Steroiden kann eine Umstellung von Cyclosporin auf Tacrolimus durchgeführt werden. Auch die neuen Immunsuppressiva Everolimus und Sirolimus können in diesem Zusammenhang eingesetzt werden.

Bei Nachweis einer humoralen Abstoßung, die durch immunhistochemische Aufarbeitung der Biopsien gesichert werden kann, werden Immunsuppressiva mit höherer B-Lymphozytenspezifität wie Cyclophosphamid eingesetzt. In Betracht kommen auch Verfahren wie die Plasmapherese oder IgG-Immunsorption.

Bei der hyperakuten Abstoßung innerhalb 48 h nach Transplantation besteht eine sehr schlechte Prognose. Auch bei Durchführung einer akuten Retransplantation liegt die 1-Jahresletalität über 50%. In aller Regel wird man sich daher gegen eine Retransplantation entscheiden, um einem anderen Empfänger auf der Warteliste mit statistisch deutlich besserer Prognose das Organ nicht vorenthalten zu müssen.

28.4.2 Infektionen

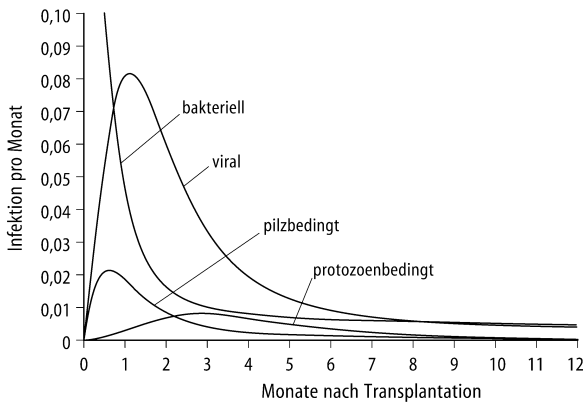
- Neben Abstoßungsreaktionen stellen Infektionen die wichtigste Komplikation nach Herztransplantation dar; 37% aller Patienten erleiden im ersten Jahr eine Infektion.

Die Infektionshäufigkeit beträgt im Schnitt 0,6 Infektionen/Patient im ersten Jahr. Das Risiko, innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation an einer Infektion zu versterben, beträgt 4%. Bei Vorliegen einer Infektion besteht eine Letalität von insgesamt 13%.

- Bakterielle Infektionen stellen mit bis zu 30% die häufigste Infektionsform dar. Zytomegalievirus-(CMV)-Erkrankungen sind die häufigste virale Erkrankung und machen bis zu 25% der infektiösen Erkrankungen aus.

Systemische Pilzinfektionen kommen bei bis zu 15% der herztransplantierten Patienten vor. Die infektionsbedingte Letalität

28.4 · Komplikationen



■ **Abb. 28.5.** Häufigkeitsverteilung der ersten Infektion nach Herztransplantation. (Nach Miller et al. 1994)

beträgt bei Pilzinfektionen 36%, bei pulmonalem Pilzbefall 62%, bei Zytomegalievirusinfektion 7%. Das zeitliche Auftreten der unterschiedlichen Infektionen ist in Abb. 28.5 dargestellt.

Das höchste Infektionsrisiko besteht innerhalb der ersten 8 Wochen nach der Transplantation, bedingt durch bakterielle und fungale Infektionen. Die häufigste Ursache für Infektionen in dieser frühen postoperativen Phase sind chirurgische Komplikationen, d. h. Wundinfektionen, nosokomiale Pneumonien oder katheterassoziierte Infektionen.

! Cave

Die Phase mit den lebensbedrohlichsten Infektionen liegt zwischen dem 2. und 6. postoperativen Monat. In dieser Zeit stehen opportunistische, nicht bakterielle (Viren, Protozoen) Infektionen im Vordergrund. Die häufigste Infektion in dieser Phase ist eine Zytomegalievirusinfektion, das am häufigsten infizierte Organ ist die Lunge.

Pulmonale Infektionen sind zu 48% bakteriell, 29% viral, 14% durch Protozoen und 10% durch Pilze bedingt. Infektionsursachen sind in ■ Tab. 28.6, Infektionslokalisationen und -letalität in ■ Tab. 28.7 angegeben.

In der späten Posttransplantationsphase weisen die transplantierten Patienten kaum ein höheres Infektionsrisiko auf als die Normalbevölkerung. Dennoch kommen auch Jahre nach Transplantation noch opportunistische Infektionen vor.

! Cave

Bei einer Steigerung der Immunsuppression aufgrund einer Abstoßung ist besonders auf klinische Zeichen einer Infektion zu achten.

➡ Das Zytomegalievirus gilt aufgrund seines Einflusses auf die Morbidität und Letalität von Patienten nach HTX als einer der wichtigsten Krankheitserreger.

Zwei Gruppen von CMV vermittelten Effekten können unterschieden werden: Direkte Effekte durch virale Organschäden (Pneumonie, Myokarditis, Hepatitis, Colitis, Gastroösophagitis, Retinitis, Dermatitis, Thrombozytopenie und hämolytische Anämie) und indirekte Effekte wie die Begünstigung einer akuten Abstoßungsreaktion, der Transplantatvaskulopathie, des Auftretens von lymphoproliferativen Erkrankungen und eine Schwächung des Immunsystems mit Auftreten anderer opportunistischer Infektionen.

■ **Tab. 28.6.** Infektionen nach Herztransplantation (*meist venen-katheterassoziiert). (Aus Miller et al. 1994)

Bakterien 47%

— Grampositiv:
Staphylococcus aureus > Staphylococcus epidermidis > Streptokokken > Clostridien

— Gramnegativ:
E. coli, Pseudomonas, Enterobacter

Viren 41%

— Zytomegalie > Herpes simplex, Herpes zoster

Pilze 7%, Protozoen 5%

— Candida > Aspergillus

— Pneumocystis > Toxoplasma

■ **Tab. 28.7.** Infektionslokalisation und -letalität. (Nach Miller et al. 1994)

Lokalisation	Häufigkeit (%)	Letalitätsrate (%)
Lunge/Pleura	28	23
Blut	26	19
Gastrointestinaltrakt	17	14
Urogenitaltrakt	12	16
Haut	8	3
Wunde	7	22
Endokarditis	2	43

! Cave

Eine aktive CMV-Infektion stellt deshalb immer eine Behandlungsindikation dar.

Da bei über 50% der Bevölkerung Antikörper gegen CMV nachweisbar sind, weisen die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation eine latente Infektion auf. Eine Aktivierung der CMV-Infektion wird durch die immunsuppressive Therapie begünstigt. Das Risiko einer CMV-Infektion hängt vom CMV-Status (IgG Antikörpernachweis gegen CMV) des Transplantatempfängers, Transplantatspenders und der unmittelbar post-HTX verwendeten immunsuppressiven Induktionstherapie ab. Die Häufigkeit einer CMV-Infektion beträgt bei CMV-positivem Spender und -negativem Empfänger 50–75% und bei CMV-negativem/positivem Spender und positivem Empfänger ohne Antilymphozytenantikörpertherapie 10–15% und mit Antilymphozytenantikörpertherapie etwa 25%.

Zum Nachweis einer CMV-Infektion stehen verschiedene Laborverfahren zur Verfügung: IgM-Nachweis im Serum, Nachweis des pp65-Antigens (Matrixprotein des CMV) in Leukozyten, qualitative oder quantitative PCR zum Nachweis der CMV-DNA, der Nachweis von pp67-mRNA in Leukozyten oder die Virusisolierung.

➡ Eine klinisch relevante aktive Infektion ist bei Nachweis von pp65-Matrixprotein oder pp67-mRNA in Leukozyten oder einer hohen DNA-Kopiezahl in der quantitativen PCR wahrscheinlich.

Das routinemäßige Screening auf CMV am Herzzentrum Köln erfolgt gegenwärtig durch PCR (Messung der CMV-DNA-Ko-

pien). Bei asymptomatischen Patienten besteht eine Indikation zur antiviralen Therapie (präemptive Therapie), wenn zweimalig eine relevante Anzahl von CMV-DNA-Kopien ($>400/\text{ml}$) nachgewiesen wird (Therapie mit Valganciclovir 2-mal 450 mg p.o. (Nierenfunktionsadaptiert), bis die PCR negativ ist (minimal 14 Tage).

Bei Nachweis einer klinisch aktiven CMV-Infektion besteht in jedem Fall die Indikation zur antiviralen Therapie. Diese wird in der Regel mit Ganciclovir (5 mg/kg Körpergewicht, 2-mal täglich intravenös) über 2–3 Wochen durchgeführt. Bei Niereninsuffizienz ist eine Anpassung der Ganciclovirdosis notwendig. Bei terminaler Niereninsuffizienz beträgt die intravenöse Dosis 1-mal täglich 1,5 mg/kg Körpergewicht Ganciclovir. Bei schweren Infektionen sollte zusätzlich mit Hyperimmunglobulin (nur bei CMV-IgG-negativen Patienten) behandelt werden. Bei Ganciclovirresistenz wird mit Foscarnet behandelt.

Infektionsprophylaxe

Aufgrund des zum Teil lebensbedrohlichen Verlaufs von Infektionen bei den immunsupprimierten Patienten sind prophylaktische Maßnahmen enorm wichtig. Allgemeine Infektionsprophylaxemaßnahmen wie Händedesinfektion sowie Mundschutz des Patienten und der betreuenden Personen gelten in der perioperativen Phase als ausreichend, eine Umkehrisolation ist entbehrlich. Eine perioperative intravenöse Antibiotikaprophylaxe erfolgt typischerweise mit einem Cephalosporin der 1. oder 2. Generation (z. B. Cefazolin, Cefuroxim). Eine orale lokale Pilzprophylaxe wird in der Regel mit Amphotericin-B-Mundspülung durchgeführt. Die antivirale Infektionsprophylaxe wird derzeit unterschiedlich gehandhabt. Hierbei werden verschiedene Therapieverfahren (z. B. Hyperimmunglobulin als passive Immunisierung oder antivirale Chemotherapeutika) über einen variablen Zeitraum verwendet. In vielen Zentren wird eine CMV-Hyperimmunglobulinprophylaxe im Sinne einer passiven Immunisierung durchgeführt. Bei CMV-positivem Transplantatspender und -negativem Empfänger besteht unmittelbar post HTX die Indikation zu einer CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir. Man therapiert anfangs intravenös (beim beatmeten Patienten, 5 mg/kg Körpergewicht, 1-mal täglich), gefolgt von 3 Monaten oraler Therapie mit Valganciclovir (2-mal 450 mg/Tag). Bei allen Patienten sollte auch bei jeder Abstoßungstherapie mit Kortikoiden oder Antikörpern eine orale Prophylaxe mit Valganciclovir (2-mal 450 mg/Tag) durchgeführt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis entsprechend anzupassen.

Die Prophylaxe einer Pneumocystis-carinii- und einer Toxoplasma-gondii-Infektion erfolgt in den meisten Zentren für mehrere Monate nach Transplantation mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol. Die verwendeten Dosierungen sind allerdings unterschiedlich und reichen von 80/400mg/Tag bis zu 160/800mg 3-mal/Woche. Ein internationaler Standard besteht derzeit nicht.

Eine weitere wesentliche prophylaktische Maßnahme besteht in rechtzeitig präoperativ durchgeführten Impfungen.

- So sollten alle auf einer Warteliste befindlichen Patienten mit den bekannten Totimpfstoffen gegen Tetanus, Diphtherie, Polio, Pneumokokken und Influenzavirus immunisiert worden sein. Auch nach Transplantation ist eine aktive Impfung mit Totimpfstoffen möglich.

Lebendimpfungen sind grundsätzlich kontraindiziert. Im Einzelfall kann jedoch auch hier zwischen dem möglichen Impfschaden einer Lebendimpfung und dem Risiko einer akuten Infektion

beim nichtimmunen Patienten abgewogen werden. Eine passive Immunisierung ist selbstverständlich nach denselben Richtlinien wie in der Normalbevölkerung möglich.

28.4.3 Transplantatvaskulopathie

- Jenseits des ersten Jahres nach Transplantation wird im Langzeitverlauf die Transplantatvaskulopathie zum wesentlichsten Problem nach Herztransplantation.

Ihr Ursprung ist nicht exakt geklärt. Angenommen wird jedoch zumindest initial eine immunologisch vermittelte zelluläre und humorale Endothelschädigung in einem Milieu zusätzlicher nicht immunologischer Risikofaktoren. Die Inzidenz beträgt 5–10% pro Jahr, 5 Jahre nach Transplantation weisen ca. 50% aller Transplantierten angiographische Veränderungen auf, wobei kritische Koronarstenosen sich mit einer Häufigkeit von unter 10–20% in diesem Zeitraum nachweisen lassen. Klinische Folgen sind stumme Infarkte, plötzlicher Herztod sowie selten die Ausbildung einer ischämischen Kardiomyopathie. Patienten mit pathologischem angiographischem Befund haben ein 2,4-fach erhöhtes Risiko eines plötzlichen Todes sowie ein 4,6-fach erhöhtes Risiko eines kardial bedingten Todes.

Die histologischen Veränderungen der Transplantatvaskulopathie sind heterogen und umfassen sowohl konzentrische, fibröse, homogene Intimaverdickungen wie auch fokale, exzentrische Stenosen wie bei nativer Atherosklerose. Nach Transplantation findet sich ein zeitabhängig variables Spektrum histopathologischer Veränderungen. Früh nach Transplantation wird histopathologisch überwiegend eine diffuse konzentrische Intimaverdickung oder eine Vaskulitis gefunden. Im Langzeitverlauf nach Transplantation dominieren entweder fokale atherosklerotische Plaques oder eine diffuse Intimaverdickung bzw. eine variable Mischung beider Veränderungen.

Als nicht immunologische Risikofaktoren der Transplantatvaskulopathie sind die Hypercholesterinämie, die Hypertriglyceridämie und die arterielle Hypertonie von großer Bedeutung, da sie einer medikamentösen Therapie zugänglich sind. Hohe LDL- bzw. niedrige HDL-Cholesterinwerte gehen einher mit größerer Intimaproliferation in Herzkatheteruntersuchungen mit intravaskulärem Ultraschall. Ein additiver Effekt einer länger persistierenden CMV-Infektion auf die Entwicklung der Transplantatvaskulopathie gilt als hoch wahrscheinlich.

Die nichtinvasive Diagnostik der Transplantatvaskulopathie hat eine niedrige Sensitivität. Lediglich mittels Dobutaminstress-echokardiographie (DSE) scheint mit ausreichend hoher Spezifität der Ausschluss einer Transplantatvaskulopathie möglich zu sein. Die höchste Sensitivität zur Diagnostik besitzt die Koronarangiographie. Aufgrund der Häufigkeit der Transplantatvaskulopathie gilt die jährliche Durchführung einer Koronarangiographie in den meisten Zentren als Standard. Durch Kombination mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) lässt sich bei über 80% der Transplantierten in einem 1- bis 9-jährigen Verlauf eine pathologische Intimaproliferation als Zeichen der Vaskulopathie nachweisen.

Für die seit Jahren im klinischen Einsatz befindlichen Standardimmunsuppressiva konnte bislang kein Benefit bezüglich der Prävention der Transplantatvaskulopathie nachgewiesen werden. Sowohl für Cyclosporin A, Tacrolimus als auch MMF existieren widersprüchliche Studien. Eine hohe kumulative Prednisonosis hat sogar einen ungünstigen Einfluss.

! Cave

Die ersten Immunsuppressiva, die das Auftreten einer Transplantatvaskulopathie in größeren Studien verhindern bzw. verlangsamen konnten, sind Everolimus und Sirolimus (Eisen et al. 2003; Mancini et al. 2003).

Beide hemmen im Gegensatz zu Cyclosporin und Tacrolimus nicht nur die Produktion von Interleukinen nach der T-Zell-Aktivierung, sondern auch die zelluläre Proliferation durch Inhibition von Signalen auf Wachstumsfaktoren. Der Nachweis einer beginnenden Transplantatvaskulopathie ist daher aufgrund der momentanen Studienlage eine mögliche Indikation zum Einsatz von Sirolimus bzw. Everolimus. Da die Inzidenz der Transplantatvaskulopathie im Langzeitverlauf zunimmt, bleiben Langzeitbeobachtungen jedoch noch abzuwarten.

Positive Effekte auf die Transplantatvaskulopathie konnten am Menschen auch für konventionelle nichtimmunologische Therapieansätze gezeigt werden. So konnte für den Kalziumantagonisten Diltiazem in einem 2-jährigen Verlauf an 116 herztransplantierten Patienten angiographisch eine geringere koronare Lumendurchmesserabnahme nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigte sich eine signifikant verbesserte Überlebensrate. Durch den HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Pravastatin konnte in einem 1-jährigen Verlauf nach Transplantation eine signifikant geringere Intimaproliferation im Vergleich zum Plazebokollektiv mittels intravaskulärem Ultraschalls nachgewiesen werden. Durch Pravastatin waren eine Abnahme der Häufigkeit schwerer Abstoßungsepisoden sowie ein signifikant verbessertes Überleben im 1-Jahresverlauf zu erzielen. In einem 4-Jahresverlauf konnte eine signifikante Reduktion der Letalität, der angiographischen Prävalenz der Transplantatvaskulopathie und der Häufigkeit von Abstoßungen \geq IIIb durch Simvastatin gezeigt werden (Wenke et al. 1997). Neben der Cholesterinsenkung werden für die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auch immunmodulatorische Effekte diskutiert, die möglicherweise gerade bei der Transplantatvaskulopathie Bedeutung erlangen könnten.

! Cave

Katheterinterventionelle Therapieformen (z. B. PTCA, Stenting) sind primär effektive, jedoch lediglich palliative Therapieoptionen von zeitlich begrenztem Nutzen, da eine hohe Restenoserate besteht.

Ebenso wird der Therapieerfolg durch die Progression der Erkrankung in nicht behandelten Gefäßabschnitten limitiert. Bypassoperationen sind nur in Ausnahmefällen sinnvoll und im Einzelfall kritisch zu diskutieren. Eine Retransplantation geht wie oben bereits erwähnt mit einer deutlich schlechteren Prognose als die Ersttransplantation einher.

28.4.4 Neoplasien**! Cave**

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neoplasie nach Herztransplantation wird mit 1-2% pro Jahr eingeschätzt.

Karzinomerkrankungen scheinen hierbei nicht gehäuft aufzutreten mit Ausnahme des Adenokarzinoms der Lunge, jedoch besteht eine erhöhte Inzidenz von Haut- und Schleimhautneoplasien. Eine der häufigsten Neoplasien ist eine spezielle Lymphomform, die sog. lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplanta-

tion. Innerhalb des ersten Jahres nach Herztransplantation tritt sie bei 1,2% der Patienten auf. Nach dem ersten Jahr fällt die Inzidenz auf 0,3% ab. Insgesamt kommt die lymphatische Neoplasie bei Transplantierten 20- bis 120-mal häufiger als in der Normalbevölkerung vor. Bei den Transplantierten hängt die Inzidenz von der Art der Immunsuppression ab und ist bei den herztransplantierten Patienten wohl aufgrund des aggressivsten Therapiekonzepts am höchsten. In über 90% der Fälle besteht eine Assoziation mit einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion. Es wird vermutet, dass die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation (engl. PT-LPD »posttransplantation lymphoproliferative disorder«) als polyklonale Proliferation EBV-infizierter B-Lymphozyten beginnt und dann als monoklonales B-Zell-Lymphom entartet. Häufig kann durch eine Reduktion der Immunsuppression eine Lymphomregression erreicht werden. Bei fehlender Regression sind übliche onkologische Therapiestrategien angezeigt. Die proliferationshemmenden Immunsuppressiva Everolimus und Sirolimus sind möglicherweise auch zur Verhinderung von Neoplasien oder zur Verzögerung ihres Wachstums besser geeignet als die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus.

28.4.5 Osteoporose**! Cave**

Eine Osteoporose tritt bei Herztransplantierten häufig auf und kann die Lebensqualität der Patienten deutlich beeinträchtigen und zu Spontanfrakturen führen.

Prädisponierende Faktoren hierfür sind Malnutrition und Bewegungsmangel bereits vor der Transplantation. Postoperativ begünstigen Glukokortikoide sowie die Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus zusätzlich die Entwicklung einer Osteoporose. Der Knochensubstanzverlust ist innerhalb des ersten halben Jahres nach Transplantation am stärksten ausgeprägt. Eine schwere Osteoporose stellt daher eine Kontraindikation für eine Herztransplantation dar. Um dem Knochenabbau entgegenzuwirken, sollte bei jedem HTX-Patienten eine medikamentöse Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D3 (1000 IE/Tag) und Kalzium (1000 mg/Tag) entsprechend den nationalen und internationalen Leitlinien zur Osteoporoseprophylaxe bei Glukokortikoidtherapie (z. B. Dachverband Osteologie e.V., <http://www.dv-osteologie.de>) durchgeführt werden – auch wenn diese Kombination nur die Abnahme der Knochendichte verhindert, während keine Verminderung der Frakturhäufigkeit nachgewiesen wurde. Bei bedeutsamer Niereninsuffizienz kann eine Therapie mit Calcitriol anstelle von Vitamin D3 indiziert sein. Ferner ist zu regelmäßiger körperlicher Betätigung zu raten. Bei transplantierten Patienten mit ausgeprägter Osteoporose (T-Wert kleiner als $-1,5$ in der Knochendichtemessung) oder wenn es schon zu osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen gekommen ist, besteht die Indikation für eine Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat oder Etidronat). In neueren kleineren Studien wurden diese bereits zur Prävention erfolgreich eingesetzt. Diesbezüglich bleiben weitere Daten abzuwarten.

Eine Knochendichtemessung ist als Ausgangsbefund bereits vor einer Herztransplantation bei allen Patienten sinnvoll (Röntgenabsorptiometrie – DXA [dual X-ray absorptiometry]). Bei bereits bekannter Osteoporose oder klinischem Verdacht ist eine Osteodensitometrie in jedem Fall vor Aufnahme auf die HTX-Warteliste indiziert. Nach Transplantation erfolgt die Knochendichtemessung in 1- bis 3-jährigem Abstand.

Tab. 28.8. Nachsorgeplan nach HTX am Kölner Herzzentrum

Zeit post-HTX (Monat)	Intervall	Körperl. Untersuchung	Labor	CMV-Diagnostik	Rö-Thorax ⁺	EKG	Echokardiographie	Ergometrie	Myokardbiopsie	Rechts-/Links-Katheter	Sonographie Abdomen	Dermatol. Konsil
1*	Wöchentlich	X	X			X						
	14-tägig			X	X		X		X			
2-3	Wöchentlich	X	X			X						
	Monatlich			X	X		X		X			
4-6	14-tägig	X	X			X						
	Monatlich			X	X		X		X			
7-11	Monatlich	X	X			X						
	Alle 6 Wochen			X			X		X			
	Alle 3 Monate				X			X				
Ab 12	Monatlich	X	X			X						
	Alle 3 Monate			X			X					
	Alle 6 Monate							X				
	Jährlich				X				X	X	X	28.5 X

* ab Entlassung des Patienten; ⁺Röntgen-Thorax zusätzlich nach jeder transjugulären Biopsie zum Ausschluss eines Pneumothorax

28.4.6 Hyperlipoproteinämie

Durch Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclosporin A entwickelt sich bei ungefähr der Hälfte aller Transplantierten eine Hyperlipoproteinämie. Eine effektive Einstellung der Cholesterinwerte ist bei den meisten transplantierten Patienten durch CSE-Hemmer möglich und auch indiziert, da die Verwendung von CSE-Hemmern nach Herztransplantation zu einer geringeren Inzidenz einer angiographischen Transplantatvaskulopathie sowie einer verbesserten Prognose führt. Cholesterinsynthesehemmer in niedriger bis mittlerer Dosierung (z. B. Simvastatin 10–15 mg täglich) sind trotz der Cyclosporintherapie und der möglichen Interaktionen aufgrund der gemeinsamen Stoffwechselwege über das Cytochrom-P450-System ohne erhöhtes Risiko einer Myositis bzw. Rhabdomyolyse sicher einsetzbar. Bei Wechselwirkung kann versucht werden, auf z. B. Pravastatin, das nicht über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt wird, umzustellen.

28.4.7 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie tritt bei bis zu 70% der herztransplantierten Patienten auf. Neben der Induktion eines erhöhten Blutdrucks durch Cyclosporin (Vasokonstriktion, Natriumretention) wird der Verlust eines zügelnden, afferenten ventrikulären Barorezeptorsignals aufgrund kardialer Denervation als Ursache angesehen. Ob zudem eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) beteiligt ist, wird unterschiedlich beurteilt. Die arterielle Hypertonie des Herztransplantierten ist im Regelfall gut medikamentös beherrschbar. Bewährt haben sich z. B. Ca²⁺-Antagonisten (Diltiazem), ACE-Inhibitoren, Vasodilantien und Diuretika. Betablocker sind aufgrund der verstärkten Wirksamkeit am denervierten Herzen mit Vorsicht einzusetzen, jedoch nicht kontraindiziert.

Um die genannten Probleme nach Herztransplantation rechtzeitig erkennen zu können, müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei den Transplantierten durchgeführt werden. Beispielhaft ist in **Tab. 28.8** der Nachsorgeplan des Kölner Herzentrums dargestellt. Diese Übersicht soll lediglich als Anhaltspunkt dienen und ersetzt in keinem Fall die individuelle Beurteilung des Patienten. Oft ist ein Abweichen vom Routineschema notwendig.

28.5 Lebensqualität nach Herztransplantation

In allen bislang vorliegenden Studien geben herztransplantierte Patienten eine deutlich verbesserte Lebensqualität an. In Selbsteinschätzungsscores erreichen Transplantierte ähnliche Werte wie die Normalbevölkerung. So wurde in einer amerikanischen Studie, die 85% aller Transplantationsprogramme erfasste, die subjektive Einschätzung der Lebensqualität erfragt. Auf einer Skala der allgemeinen Lebenszufriedenheit schätzten sich bei einer maximalen Punktzahl von 7 herztransplantierte Patienten im Mittel bei 5,11 Punkten im Vergleich zu 5,55 Punkten bei der Normalbevölkerung ein. Auf einer Skala von 1–15 bezüglich des subjektiven Wohlbefindens lagen Herztransplantierte bei 11,1, die Normalbevölkerung bei 11,7. Auch kleinere neuere Studien bestätigen noch 10 Jahre nach Transplantation eine gute Lebensqualität der Patienten.

Trotz der guten Lebenszufriedenheit der Patienten begleitet doch den meisten Patienten lebenslang die Sorge um die Abstoßung des neuen Herzens. Daher ist eine psychologische Betreuung der Patienten auch lange nach der Transplantation wichtig. In diesem Rahmen bietet sich vor allem der Austausch mit anderen Herztransplantierten an. An vielen Zentren gibt es solche Gruppen teilweise sogar mit Betreuung durch einen Psychologen. Wenn solche Gruppen nicht existieren, gibt es die Möglichkeit, Ansprechpartner über den Bund der Organtransplantierten (BDO) zu finden. Insgesamt besteht trotz leichter körperlicher Einschränkungen und häufig fortbestehender psychologischer Belastungen im Vergleich zum Status vor Herztransplantation eine deutlich verbesserte Lebensqualität, die sogar der der Normalbevölkerung ähnelt.

Literatur

- Arnau-Vives MA, Almenar L, Hervas I et al. (2004) Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 23 (7): 850–856
- Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME et al. (1990) A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant* 9: 587–593
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. (2003) Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 349 (9): 847–858
- Groetzner J, Meiser B, Landwehr P et al. (2004) Mycophenolat Mofetil and Sirolimus as Calcineurin inhibitor-free immunosuppression for late cardiac transplant recipients with chronic heart failure. *Transplantation* 77: 568–574
- Keogh A, Richardson M, Ruygrok, Paddy S et al. (2004) Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 110: 2694–2700
- Koelling TM, Joseph S, Aaronson KD (2004) Heart failure survival score continues to predict clinical outcomes in patients with heart failure receiving β -blockers. *J Heart Lung Transplant* [javascript:AL_get(this, 'jour');] 23: 1414–1422
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. (2006) The Seattle Heart Failure Model, prediction of survival in heart failure. *Circulation* 113: 1424–1433
- Mancini DM, Pinney S, Burkhoff D et al. (2003) Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 108: 48–53
- Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. (2006) Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. *J Heart Lung Transpl* 25: 1024–1042
- Miller LW, Naftel DC, Bourge RC et al. (1994) Infection after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 13: 381–393
- O'Neill JO, Young JB, Pothier CE et al. (2005) Peak oxygen consumption as a predictor of death in patients with heart failure receiving β -blockers. *Circulation* 111: 2313–2318
- Snell GI, Levvey BJ, Chin W et al. (2003) Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant* 21(5): 540–546
- Stewart S, Winters GL, Fishbein MC et al. (2005) Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant* 24: 1710–1720
- Wenke K, Meiser B, Thiery J et al. (1997) Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation. *Circulation* 96: 1398–1402

Begutachtung in der Kardiologie

C.A. Schneider, F.M. Baer

29.1	Rechtsgrundlagen der gutachtlichen Tätigkeit	– 543	29.6	Schwerbehinderung	– 547
29.2	Aufgaben und Pflichten des Gutachters	– 544	29.7	Kausalitätsbegriff in Unfallversicherung und sozialem Entschädigungsrecht	– 548
29.3	Mitwirkungspflicht des Leistungsberechtigten	– 544	29.8	Form und Inhalt des kardiologischen Gutachtens	– 548
29.4	Sozialversicherungsspezifische Grundbegriffe der gutachterlichen Tätigkeit	– 544	29.9	Gutachterliche kardiologische Untersuchung	– 549
29.4.1	Arbeitsunfähigkeit	– 544	29.9.1	Anamnese	– 549
29.4.2	Berufsunfähigkeit und Erwerbsunfähigkeit	– 545	29.9.2	Klinische Befunderhebung	– 549
29.4.3	Minderung der Erwerbsfähigkeit	– 545	29.9.3	Apparative Befunderhebung	– 550
29.4.4	Grad der Behinderung	– 546	29.10	Beurteilung	– 551
29.5	Gesamtminderung der Erwerbsfähigkeit/ Grad der Behinderung	– 547		Literatur	– 552



Die gutachterliche Beurteilung in der Medizin verlangt neben medizinischer Fachkompetenz, Berufserfahrung und sozialmedizinischen Kenntnissen die Fähigkeit und den Willen, einen Sachverhalt unparteiisch und unvoreingenommen zu beurteilen. Der Gutachter ist dabei in seiner Beurteilung unabhängig und in seiner Entscheidung nur seinem Gewissen verpflichtet. Aus dieser verantwortungsvollen Position erwächst die Verpflichtung des Gutachters zur selbstständigen, gründlichen Erhebung von Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund, zur systematischen Analyse von Vorbefunden sowie zur kritischen Würdigung der Gesamtbefunde im Licht des aktuellen medizinischen Wissensstands.

29.1 Rechtsgrundlagen der gutachtlichen Tätigkeit

Eine Vielzahl von Sicherungssystemen bietet dem Individuum Schutz bei Krankheit und Behinderung und soll die gesellschaftliche Integration der Betroffenen gewährleisten. Um diesen Zweck zu erfüllen, existieren in Deutschland neben der Privatversicherung die Sozialversicherungen, deren gesetzliche Grundlage im SGB Niederschlag findet.

Die Sozialversicherung umfasst die folgenden Bereiche:

- Krankenversicherung: SGB V,
- Rentenversicherung: SGB VI,
- Unfallversicherung: SGB VII, über die neben den Arbeitnehmern auch Kinder in Kindergärten, Schüler und Studenten versichert sind, und
- Pflegeversicherung: SGB XI.

Daneben regelt das Versorgungsrecht die Entschädigung von Körperschäden, für die der Staat im weitesten Sinne verantwortlich zu machen ist: Gemeinsame Rechtsgrundlage ist das BVG,

das ursprünglich für Kriegsoffer geschaffen wurde. Analog zum BVG wird die Versorgung von Soldaten, Zivildienstleistenden, Häftlingen, Opfern der nationalsozialistischen Verfolgung, Opfern von Impfschäden und Opfern von Gewalttaten durch entsprechende Gesetze geregelt.

Es ist offensichtlich, dass bei der Vielzahl der Sicherungssysteme ein großer Bedarf an gutachtlichen Stellungnahmen besteht, die im Einzelfall bei der Entscheidung helfen sollen, ob und in welchem Umfang Rechtsansprüche auf Versicherungsleistungen (z. B. Renten) bestehen. Die Entscheidungsträger (Sozialleistungsträger oder Gerichte) sind nämlich von Amts wegen verpflichtet, einen Sachverhalt zu ermitteln (§ 20 SGB X), und bedienen sich dazu häufig gutachtlicher Stellungnahmen, die als Beweismittel gelten (§ 21 SGB X).

Gutachten stellen bei diesen Ermittlungen eine neutrale Informationsquelle dar, um dem Entscheidungsträger (z. B. dem Richter) eine gerechte Entscheidung zu ermöglichen. Der Gutachter ist also im besten Sinne Sachverständiger, mit dessen Fachkompetenz erst komplexe medizinische Sachverhalte transparent und entscheidungsreif werden. Die letzte Entscheidung obliegt ihm jedoch nicht (Rothschild et al. 2007).

Die Vielzahl der Versicherungssysteme bringt mit sich, dass derselbe Versicherungsnehmer Ansprüche an unterschiedliche Träger der Sozialleistungen geltend machen kann (z. B. Antrag auf Erwerbsunfähigkeit beim Rentenversicherungsträger, Feststellung der Schwerbehinderung beim Versorgungsamt). Um zu verhindern, dass im Rahmen von Begutachtungen die gleichen Untersuchungen mehrfach in kurzen zeitlichen Abständen durchgeführt werden, müssen »die Leistungsträger sicherstellen, dass Untersuchungen unterbleiben, soweit bereits verwertbare Untersuchungsergebnisse vorliegen« (§ 96 SGB X).

Für die Begutachtung bedeutet dies, dass im Einzelfall auf Befunde aus Vorgängen anderer Sozialleistungsträger zurückgegriffen werden kann und muss, was im Einzelfall von Vorteil sein kann (Vergleich von Ruhe-EKG oder Laborwerten aus früheren Untersuchungen).

Die Bildung einer Zentraldatei mehrerer Leistungsträger für Daten der ärztlich untersuchten Leistungsempfänger wäre, vom ärztlichen Standpunkt betrachtet, von Vorteil (Entwicklung von Befunden etc.) und würde häufig auch die Begutachtungsdauer verkürzen, ist aber vom Gesetzgeber ausdrücklich untersagt (§ 96 Abs. 3 SGB X).

29.2 Aufgaben und Pflichten des Gutachters

Der beauftragte Arzt ist generell verpflichtet, als Sachverständiger ein Gutachten zu erstellen (§ 407 ZPO); ausnahmsweise kann er wegen verwandtschaftlicher Beziehungen von dieser Verpflichtung entbunden werden (§ 383 ZPO). Nach Beauftragung als Sachverständiger hat der Gutachter sofort zu überprüfen, ob er die nötige Sachkunde zur Erstellung des Gutachtens besitzt und andernfalls das Gericht umgehend zu informieren. Der beauftragte Gutachter ist grundsätzlich verpflichtet, das Gutachten selbstständig auszuführen. Bedient er sich der Dienste anderer Personen, so muss er diese namentlich nennen und dokumentieren, in welchem Umfang diese tätig waren. Wird als Gutachter ein leitender Arzt einer Klinik beauftragt, so kann dieser zwar Kollegen um Mithilfe bitten, er muss jedoch das Gutachten mit dem Vermerk »Einverstanden aufgrund persönlicher Untersuchung und eigener Urteilsbildung« unterschreiben. Unterlässt er dies, ist das Gutachten ungültig, wie das BSG (1500 § 128, Nr. 24) entschieden hat.

- Die Hinzuziehung von Hilfssachverständigen (z. B. Begutachtung einer Thoraxröntgenaufnahme durch einen Radiologen im Rahmen eines kardiologischen Gutachtens) bedarf der ausdrücklichen Zustimmung durch den Auftraggeber (z. B. das Gericht).

Dass die Begutachtung so rasch wie möglich durchgeführt wird, sollte eine Selbstverständlichkeit sein. In der täglichen Routine kommen aber erhebliche Verzögerungen vor. Hilfreich ist es z. B. bei unverschuldetem Verzögern der Begutachtung (Schwierigkeiten der Terminabsprache durch Urlaub des Leistungsberechtigten/Beschwerdeführers), dem Auftraggeber des Gutachtens dies und den geplanten Abgabetermin kurz mitzuteilen. Ein Formulargutachten sollte innerhalb von 3 Wochen vorliegen, ein umfangreiches, wissenschaftlich begründetes Gutachten nicht mehr als 2 Monate in Anspruch nehmen.

29.3 Mitwirkungspflicht des Leistungsberechtigten

Nach § 62 SGB I soll sich der Leistungsberechtigte auf Verlangen des Leistungsträgers ärztlichen Untersuchungsmaßnahmen unterziehen, soweit diese für die Entscheidung über die Leistung erforderlich sind. Grenzen der Mitwirkung bestehen dann, wenn im Einzelfall ein Schaden für Leben oder Gesundheit nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, bei Untersuchungen, die mit erheblichen Schmerzen verbunden sind oder einen erheblichen Eingriff in die körperliche Unversehrtheit darstellen (§ 65 SGB I).

Im kardiologischen Bereich stellen die TEE, die Herzkatheteruntersuchung und die EPU solche Eingriffe dar, wenngleich das Risiko dieser Eingriffe für das Leben sehr gering ist und diese Untersuchungen in der Regel nicht mit großen Schmerzen ver-

bunden sind. Dennoch wird man sich erst nach Abschluss aller weniger invasiven Untersuchungen zu diesen Eingriffen entscheiden, um letzte Klarheit zu schaffen.

So ist denkbar, dass z. B. bei einer Patientin, die über starke pektangiforme Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung klagt, bei der aber Belastungs-EKG, Langzeit-EKG und Stresschokardiographie unauffällig sind, erst die Linksherzkatheteruntersuchung letzte Klarheit schaffen kann. Sollte sich bei der Herzkatheteruntersuchung ein Normalbefund der Koronarien und der Pumpfunktion des Herzens herausstellen und ist auch die Koronarreserve normal und eine vasospastische Angina mithilfe der Acetylcholinintestung ausgeschlossen, so ist die kardiale Ursache der Beschwerden unwahrscheinlich, und andere Ursachen müssen abgeklärt werden.

Eine solch aufwendige Diagnostik ist nur im Einzelfall gerechtfertigt, kann aber gelegentlich die einzige Möglichkeit sein, Klarheit zu schaffen und eine jahrelange Begutachtungsspirale zu beenden.

Stellt die TEE einen Eingriff dar, der im indizierten Fall zumutbar ist, so wird das für angiographische Eingriffe (Herzkatheter, EPU mit Punktion eines Gefäßes) kontrovers diskutiert. In jedem Fall empfiehlt es sich, den Einzelfall mit dem zuständigen Auftraggeber (in der Regel ein Richter) zu besprechen, um insbesondere zu klären, ob die Mitwirkungspflicht des Leistungsberechtigten auch die geplante Untersuchung (z. B. eine Herzkatheteruntersuchung) umfasst. Die Pflicht des untersuchenden Arztes zur umfassenden Aufklärung des Patienten über den Eingriff bleibt von der Tatsache der Begutachtung selbstverständlich unbeeinflusst.

29.4 Sozialversicherungsspezifische Grundbegriffe der gutachterlichen Tätigkeit

29.4.1 Arbeitsunfähigkeit

Definition

Nach einer Entscheidung des Bundesarbeitsgerichtes (BAGE Bd. 7, S. 144) gilt ein Arbeitgeber als arbeitsunfähig, »wenn er infolge einer Krankheit daran gehindert ist, die ihm nach dem Arbeitsvertrag obliegende Tätigkeit zu verrichten, oder wenn er die Tätigkeit nur unter Gefahr, seinen Zustand in absehbarer Zeit zu verschlimmern, fortsetzen kann und deshalb die Arbeit vorzeitig niederlegt.«

Die bei Arbeitsunfähigkeit entstehenden Sozialleistungen werden vom Arbeitgeber und der Krankenkasse getragen: Der Arbeitgeber zahlt bis zu 6 Wochen das Arbeitsentgelt, darüber hinaus zahlen die Krankenkassen Krankengeld als Lohnersatzleistung (§ 44 SGB V). Der Anspruch auf Krankengeld entsteht bei Krankenhausbehandlung oder Behandlung in einer Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtung von ihrem Beginn an oder von dem Tag an, der auf den Tag der ärztlichen Feststellung der Arbeitsunfähigkeit folgt (§ 46 SGB V).

Die Höhe des Krankengeldes beträgt 70% des regelmäßigerzielten Arbeitsentgeltes und Arbeitseinkommens, jedoch maximal 90% des Nettoarbeitsentgeltes (§ 47 SGB V). Das Krankengeld wird zeitlich unbegrenzt gezahlt, für den Fall der Arbeitsunfähigkeit wegen derselben Krankheit jedoch für längstens 78 Wochen innerhalb von je 3 Jahren (§ 48 SGB V).

Arbeitsunfähigkeit besteht in diesem Zusammenhang für die Tätigkeit, die unmittelbar vor der Erkrankung durchgeführt wurde, und unterscheidet sich erheblich von der Berufsunfähigkeit der gesetzlichen Rentenversicherung (s. unten).

Die Krankenkassen sind bei Arbeitsunfähigkeit verpflichtet, eine gutachtliche Stellungnahme beim medizinischen Dienst der Krankenkassen zur Sicherung des Behandlungserfolgs oder bei Zweifeln an der Arbeitsunfähigkeit einzuholen. Zweifel an der Arbeitsunfähigkeit bestehen, wenn Versicherte auffällig häufig, auffällig kurz oder häufig zu Beginn oder am Ende einer Woche arbeitsunfähig sind; außerdem, wenn die Arbeitsunfähigkeit von einem Arzt bescheinigt wurde, der durch die Häufigkeit dieser Bescheinigungen aufgefallen ist (§ 275 SGB V).

Obwohl keine teilweise Arbeitsunfähigkeit existiert, besteht nach § 74 SGB V die Möglichkeit, den Versicherungsnehmer stufenweise in einer Art Bewährung in das Erwerbsleben wieder einzugliedern, das Krankengeld wird während dieser Zeit weitergezahlt.

29.4.2 Berufsunfähigkeit und Erwerbsunfähigkeit

Von der Arbeitsunfähigkeit klar zu trennen, sind die Berufsunfähigkeit und die Erwerbsunfähigkeit, wie sie im SGB VI (Rentenversicherung) definiert werden.

Berufsunfähigkeit

Definition

Berufsunfähig sind Versicherte, deren Erwerbsfähigkeit wegen Krankheit oder Behinderung auf weniger als die Hälfte derjenigen von körperlich, seelisch und geistig gesunden Versicherten mit ähnlicher Ausbildung und gleichwertigen Kenntnissen und Fähigkeiten gesunken ist (§ 43 SGB VI).

Der Kreis der Tätigkeiten, nach denen die Erwerbsfähigkeit von Versicherten zu beurteilen ist, umfasst alle Tätigkeiten, die ihren Kräften und Fähigkeiten entsprechen und ihnen unter Berücksichtigung der Dauer und des Umfangs ihrer Ausbildung sowie ihres bisherigen Berufs und der besonderen Anforderungen ihrer bisherigen Berufstätigkeit zugemutet werden können. Zumutbar ist stets eine Tätigkeit, für die die Versicherten durch Leistungen zur beruflichen Rehabilitation mit Erfolg ausgebildet oder umgeschult worden sind. Berufsunfähig ist nicht, wer eine zumutbare Tätigkeit vollschichtig ausüben kann; dabei ist die jeweilige Arbeitsmarktlage nicht zu berücksichtigen.

Erwerbsunfähigkeit

In der Begutachtung der Erwerbsfähigkeit muss der Gutachter zunächst feststellen, welche Funktionsstörungen oder Behinderungen beim Versicherten vorliegen. Aus dieser Darstellung muss klar ersichtlich sein, welche Fähigkeiten der Versicherte verloren hat und welche Fähigkeiten ihm noch zur Verfügung stehen. Darüber hinaus ist zu klären, welche Wegstrecke der Versicherte zum Arbeitsplatz zurücklegen kann (Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel, Gehen von maximal 4-mal 500 m) und für wie viele Stunden er noch arbeiten kann.

In diesem Zusammenhang wird unter »vollschichtig« die volle Arbeitszeit verstanden, unter »halbschichtig bis untervollschichtig« mindestens die Hälfte der üblichen Arbeitszeit und unter »unterhalbschichtig« weniger als die Hälfte der regulären

Arbeitszeit. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Feststellung, der Versicherte könne eine Teilzeitarbeit (z. B. halbschichtig) noch verrichten, bei der gegenwärtigen Arbeitsmarktsituation häufig einer Erwerbsunfähigkeit gleichkommt. In diesem Fall ist es möglich, solange eine zeitlich befristete Rente zu gewähren, wie die Arbeitsmarktsituation dies erfordert.

Von der Berufsunfähigkeit zu unterscheiden, ist die Erwerbsunfähigkeit.

Definition

Erwerbsunfähig sind Versicherte, die wegen Erkrankung oder Behinderung auf nichtabsehbare Zeit außerstande sind, eine Erwerbstätigkeit in gewisser Regelmäßigkeit auszuüben oder Arbeitsentgelt oder Arbeitseinkommen zu erzielen, das ein Siebtel der monatlichen Bezugsgröße [zurzeit EUR 345 bzw. EUR 290 (neue Bundesländer), § 18 SGB IV] übersteigt; erwerbsunfähig sind auch Versicherte, die wegen Art und Schwere der Behinderung nicht auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt tätig sein können (§ 44 SGB VI).

Erwerbsunfähig ist nicht, wer

1. eine selbstständige Arbeit ausübt oder
2. eine Tätigkeit vollschichtig ausüben kann.

Dabei ist die jeweilige Arbeitsmarktlage nicht zu berücksichtigen.

Im Unterschied zur Berufsunfähigkeit bezieht sich die Definition der Erwerbsunfähigkeit nicht auf die individuell ausgeübte Tätigkeit, sondern allgemein auf die noch verbliebene Leistungsfähigkeit, entgeltliche Arbeit welcher Art auch immer auszuüben.

29.4.3 Minderung der Erwerbsfähigkeit

Definition

Die Mde beschreibt das Ausmaß eines Körperschadens in Prozent, der zu einem Entschädigungsanspruch in der Unfallversicherung, nach dem sozialen Entschädigungsrecht oder nach dem Schwerbehindertengesetz führt.

Die Mde ist grundsätzlich unabhängig von dem ausgeübten Beruf zu bewerten und setzt stets eine Regelwidrigkeit gegenüber dem für das Lebensalter typischen Zustand voraus. Typische altersbedingte Veränderungen bleiben daher bei der Mde-Bewertung unberücksichtigt. Als alterstypische Veränderungen sind z. B. die allgemeine Verminderung der Kraft und des Leistungsvermögens, eine leichte Verminderung der Beweglichkeit der Wirbelsäule oder die alterstypische Verschlechterung von Seh- und Hörvermögen anzusehen.

Demgegenüber gelten z. B. Folgen arteriosklerotisch bedingter Organerkrankungen (Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz) nicht als alterstypische Veränderungen, die regelmäßig beobachtet werden können.

Um den Grad der Mde einschätzen zu können, wurden für das soziale Entschädigungsrecht und das Schwerbehindertengesetz Tabellen aus langjähriger Erfahrung zusammengefasst (Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung 2008), die einen Anhalt für die individuelle Einschätzung des Ausmaßes einer Schädigung geben. Deren Kenntnis erleichtert die individuelle Einschätzung erheblich, und es sind deshalb hier die Mde-Grade für

■ **Tab. 29.1.** Anhaltspunkte für die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE)/den Grad der Behinderung (GdB) für Erwachsene

Ausmaß der Schädigung		MdE/GdB-Grad
<i>Herzklappenfehler, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien, angeborene Herzfehler etc.</i>		
1.	Ohne wesentliche Leistungsbeeinträchtigung: keine Insuffizienzerscheinungen wie Atemnot, anginöse Schmerzen, selbst bei gewohnter stärkerer Belastung, z. B. sehr schnelles Gehen (7–8 km/h), oder schwerer körperlicher Arbeit, keine Einschränkung der Sollleistung bei Ergometerbelastung	0–10
2.	Mit Leistungsbeeinträchtigung bei mittelschwerer Belastung, z. B. forsches Gehen (5–6 km/h), oder mittelschwerer körperlicher Arbeit, Beschwerden und Auftreten pathologischer Messdaten bei Ergometerbelastung mit 75 W (mindestens 2 min)	20–40
3.	Mit Leistungsbeeinträchtigung bei alltäglicher Belastung, z. B. Spaziergehen (3–4 km/h), Treppensteigen bis zu einem Stockwerk, oder leichter körperlicher Arbeit, Beschwerden und Auftreten pathologischer Messdaten bei Ergometerbelastung mit 50 W (mindestens 2 min)	50–70
	Mit gelegentlich auftretenden, vorübergehenden schweren Dekompensationszeichen	80
4.	Mit Leistungsbeeinträchtigung bereits in Ruhe (Ruheinsuffizienz, z. B. auch bei fixierter pulmonaler Hypertonie)	90–100
	Nach operativen und anderen therapeutischen Eingriffen am Herzen (z. B. Ballondilatation) ist der GdB/MdE-Grad von der bleibenden Leistungsbeeinträchtigung abhängig. Bei Herzklappenprothesen ist der GdB/MdE-Grad nicht niedriger als 30 zu bewerten; dieser Wert schließt eine Dauerbehandlung mit Antikoagulanzen ein	
	Nach einem Herzinfarkt ist die GdB/MdE-Bewertung von der bleibenden Leistungsbeschränkung abhängig	
	Nach Herztransplantation ist eine Heilungsbewährung abzuwarten (i. Allg. 2 Jahre); während dieser Zeit ist ein GdB/MdE-Grad von 100 anzusetzen. Danach ist der GdB/MdE-Grad selbst bei günstigem Heilungsverlauf unter Mitberücksichtigung der erforderlichen Immunsuppression nicht niedriger als 70 zu bewerten	
	Fremdkörper im Herzmuskel oder Herzbeutel, reaktionslos eingeheilt	0
	Mit Beeinträchtigung der Herzleistung	Siehe oben
<i>Rhythmusstörungen^a</i>		
	Anfallsweise auftretende, hämodynamisch relevante Rhythmusstörungen (z. B. paroxysmale Tachykardien) je nach Häufigkeit, Dauer und subjektiver Beeinträchtigung:	
	— Bei fehlender andauernder Leistungsbeeinträchtigung des Herzens	10–30
	— Bei bestehender andauernder Leistungsbeeinträchtigung des Herzens sind sie entsprechend zusätzlich zu bewerten	
	— Nach Implantation eines Herzschrittmachers	10
	— Nach Implantation eines ICD wenigstens	50
<i>Hypertonie</i>		
Leichte Form	Keine oder geringe Leistungsbeeinträchtigung (höchstens leichte Augenhintergrundveränderungen)	0–10
Mittelschwere Form	Mit Organbeteiligung leichten bis mittleren Grades (Augenhintergrundveränderungen wie Fundus hypertonicus I–II und/oder Linkshypertrophie des Herzens und/oder Proteinurie), diastolischer Blutdruck mehrfach über 100 mmHg trotz Behandlung, je nach Leistungsbeeinträchtigung	20–40
Schwere Form	Mit Beteiligung mehrerer Organe (schwere Augenhintergrundveränderungen und Beeinträchtigung der Herzfunktion, der Nierenfunktion und/oder der Hirndurchblutung) je nach Art und Ausmaß der Leistungsbeeinträchtigung	50–100
Maligne Form	Diastolischer Blutdruck konstant über 130 mmHg; Fundus hypertonicus III–IV (Papillenödem, Venenstauung, Exsudate, Blutungen, schwerste arterielle Gefäßveränderungen); unter Einschluss der Organbeteiligung (Herz, Nieren, Gehirn)	100

^a Die Beurteilung des GdB/MdE-Grades richtet sich nach der Leistungsbeeinträchtigung des Herzens.

die in der Kardiologie relevanten Erkrankungen wiedergegeben (■ Tab. 29.1). Für die Unfallversicherung wurden ebenfalls umfassende Tabellen erarbeitet, deren Benutzung die individuelle Einschätzung einer Schädigung erleichtert und standardisiert (Mollowitz 1993; Rompe u. Erlenkämper 1992).

Die MdE stellt die Grundlage für die Berechnung der Rente dar. Sie wird gewährt, wenn die Erwerbsfähigkeit durch einen Versicherungsfall über die 26. Woche um mindestens 20% gemindert ist.

29.4.4 Grad der Behinderung

Nach dem Schwerbehindertengesetz wird die Gesundheitsstörung nicht als Minderung der Erwerbsfähigkeit, sondern als Grad der Behinderung (GdB) bezeichnet. Sie unterscheidet sich von der MdE insofern, als der GdB final, d. h. auf alle Gesundheitsstörungen unabhängig von ihrer Ursache abgestellt ist, während die MdE sich nur auf Schädigungsfolgen (also kausal) bezieht.

Dennoch gilt für GdB und MdE ein einheitlicher Maßstab (■ Tab. 29.1).

Die in diesen Tabellen niedergelegten Sätze berücksichtigen bereits die üblichen seelischen Begleiterscheinungen und auch Schmerzen, weswegen nur besondere Umstände eine Höherstufung rechtfertigen. Zu berücksichtigen ist, dass erst nach Vollendung des zweiten Lebensjahres die Erziehungsberechtigten für das behinderte Kind (z. B. Kind mit komplexem Vitium) einen Antrag auf Anerkennung eines Nachteilsausgleichs stellen können (BSG vom 12.02.1997).

29.5 Gesamtminderung der Erwerbsfähigkeit/ Grad der Behinderung

Liegen mehrere Funktionsbeeinträchtigungen vor, so sind zwar Einzel-GdB/MdE-Grade anzugeben, bei der Ermittlung der Gesamt-MdE/GdB ist eine einfache Addition der Grade jedoch nicht zulässig. Vielmehr müssen die Auswirkungen der verschiedenen Gesundheitsstörungen aufeinander und in ihrer Gesamtheit beurteilt werden. Es sind Vergleiche mit Gesundheitsschäden anzustellen, für die Tabellenwerte (MdE/GdB) existieren. Dabei kann z. B. eine Gesamt-MdE von 50% nur dann angenommen werden, wenn die Gesamtheit der Gesundheitsstörungen insgesamt so schwer ist wie z. B. das Auftreten von Beschwerden bei niedriger Belastungsstufe (50 W).

- Für eine gerechte Einschätzung der Gesamt-MdE/GdB ist die höchste Einzel-MdE/GdB zugrunde zu legen und zu überlegen, inwieweit diese Beeinträchtigung durch weitere Gesundheitsstörungen weiter verschlimmert wird und deswegen zusätzliche 10 oder 20 Punkte hinzugefügt werden müssen, um der Behinderung gerecht zu werden.

So wird z. B. bei einem Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz eine geringfügige Schädigung eines Fußes die Gesamt-MdE nicht erhöhen, da der Patient aufgrund der kardialen Erkrankung in seiner Mobilität bereits so weit eingeschränkt ist, dass die geringfügige Fußschädigung keine höhere MdE/GdB rechtfertigt. Bei leichten Funktionsbeeinträchtigungen mit einem MdE/GdB-Grad von 10 oder 20 ist es in der Regel nicht gerechtfertigt, auf eine wesentliche Verschlechterung des Gesamtmaßes der Behinderung zu schließen.

29.6 Schwerbehinderung

Definition

Schwerbehinderte im Sinne des SchwbG sind Personen mit einem GdB von mindestens 50%, wenn sie Wohnsitz, ihren gewöhnlichen Aufenthalt oder ihre Beschäftigung im Geltungsbereich des SchwbG haben.

Personen mit einem GdB von mindestens 30%, aber weniger als 50%, sind dann Schwerbehinderten gleichzustellen, wenn sie infolge ihrer Behinderung ohne Gleichstellung keinen geeigneten Arbeitsplatz erhalten können.

Das SchwbG sieht für alle Behinderten einen Nachteilsausgleich unabhängig von der Ursache der Behinderung vor. Aufgrund der großzügigen gesetzlichen Regeln gibt es eine Vielzahl von Schwerbehinderten (nach Mitteilungen des statistischen Bundesamtes ca. 5 Mio. Personen in den alten Bundesländern) und eine Vielzahl von notwendigen gutachtlichen Stellungnahmen.

Beträgt der GdB mindestens 50%, stellt das zuständige Versorgungsamt auf Antrag einen Schwerbehindertenausweis aus, der z. B. den GdB, die Geltungsdauer und weitere Merkmale enthält

■ Tab. 29.2. Kürzel des Schwerbehindertenausweises und ihre Bedeutung

VB	MdE mindestens 50% nach Bundesversorgungsgesetz, Notwendigkeit ständiger Begleitung
EB	MdE mindestens 50% nach Bundesentschädigungsgesetz, Notwendigkeit ständiger Begleitung
G	Erheblich beeinträchtigt in der Bewegungsfähigkeit im Straßenverkehr Das Merkzeichen erhält, wer infolge einer altersunabhängigen Einschränkung des Gehvermögens Wegstrecken bis zu 2 km bei einer Gehdauer von etwa 30 min nicht ohne erhebliche Schwierigkeiten oder Gefahren gehen kann. Die Gehbehinderung kann auch durch innere Leiden, durch Anfälle oder Orientierungsstörungen verursacht sein
aG	Außergewöhnlich gehbehindert Das Merkzeichen erhält, wer sich wegen der Schwere seines Leidens dauernd nur mit fremder Hilfe oder nur mit großer Anstrengung außerhalb seines Kraftfahrzeugs bewegen kann. Hierzu zählen Querschnittsgelähmte, Doppeloberschenkelamputierte, Doppelunterschenkelamputierte usw.
H	Hilfflos Als hilflos ist derjenige anzusehen, der infolge seiner Behinderung nicht nur vorübergehend (also mehr als 6 Monate) für häufig und regelmäßig wiederkehrende Verrichtungen zur Sicherung seiner persönlichen Existenz im Ablauf eines Tages fremder Hilfe dauernd bedarf (z. B. beim An- und Auskleiden, beim Essen und bei der Körperpflege)
Bl	Blind Blind ist der Behinderte, der nicht sehen kann. Als blind gelten auch Personen, deren Sehschärfe auf keinem Auge und auch nicht bei beidäugiger Prüfung mehr als ein Fünftel beträgt oder wenn andere Sehstörungen des Sehvermögens von einem solchen Schweregrad vorliegen, dass sie dieser Beeinträchtigung der Sehschärfe gleich zu achten sind
RF	Gesundheitliche Voraussetzungen für die Befreiung von der Rundfunkgebührenpflicht liegen vor Dieses Merkzeichen erhalten wesentlich Sehbehinderte und Behinderte, die einen GdB von wenigstens 80 haben und wegen ihres Leidens allgemein von öffentlichen Veranstaltungen ausgeschlossen sind
1. KL	Gesundheitliche Voraussetzungen für die Benutzung der Ersten Klasse mit einer Fahrkarte der Zweiten Klasse in der Bundesbahn liegen vor Das Merkzeichen erhalten Schwerkriegsbeschädigte unter bestimmten Voraussetzungen

(Tab. 29.2). Die Nachteilsausgleiche umfassen einen besonderen Kündigungsschutz, steuerliche Erleichterungen, Parkerleichterungen, Befreiung von Rundfunkgebühren, Benutzung der Ersten-Wagen-Klasse der Bundesbahn u. a. Zum Teil sind die einzelnen Vergünstigungen über die Anerkennung als Schwerbehinderter hinaus noch an andere Voraussetzungen gebunden (z. B. Befreiung von Rundfunkgebühren bei Blinden oder bei Schwerbehinderten mit einem Behinderungsgrad von mindestens 80%, die nicht an öffentlichen Veranstaltungen teilnehmen können).

29.7 Kausalitätsbegriff in Unfallversicherung und sozialem Entschädigungsrecht

Die für die Begutachtung wichtige Frage der Kausalität von Ereignis und Schädigung wird in der Unfallversicherung und im sozialen Entschädigungsrecht nach dem Begriff der wesentlichen Bedingung (Relevanztheorie) beantwortet.

Darunter versteht man die Bedingung, die zum Eintritt z. B. eines Unfalls wesentlich mitgewirkt hat. Haben mehrere Umstände zu einem Ereignis beigetragen, so sind sie nur dann als nebeneinander stehende Mitursachen (und damit wie Ursachen) zu beurteilen, wenn sie in ihrer Bedeutung für das Ereignis annähernd gleichwertig sind. Wenn eine Ursache in ihrer Bedeutung für das Ereignis die anderen Ursachen wesentlich überragt, so ist diese Ursache versorgungsrechtlich als die alleinige Ursache anzusehen. Dabei muss die Ursache, außer in der Unfallversicherung, nicht zeitlich begrenzt sein; auch wiederkehrende äußere Einwirkungen können in ihrer Gesamtheit die Gesundheit beeinträchtigen.

Gelegenheitsursachen sind keine wesentlichen Bedingungen und lösen damit keine Entschädigungspflicht aus. Eine Gelegenheitsursache kann dann angenommen werden, wenn der Gesundheitsschaden mit Wahrscheinlichkeit auch ohne das angeschuldigte Ereignis durch ein alltägliches Ereignis zu annähernd gleicher Zeit in annähernd gleichem Ausmaß eingetreten wäre.

Zur Sicherung eines ursächlichen Zusammenhangs bedarf es des Vollbeweises des schädigenden Vorgangs, der gesundheitlichen Schädigung und der zu beurteilenden Gesundheitsstörung. Dabei ist die gesundheitliche Schädigung die primäre Beeinträchtigung der Gesundheit durch den schädigenden Vorgang.

Die verbleibende Gesundheitsstörung ist die Schädigungsfolge. Zwischen dem schädigenden Ereignis und der Gesundheitsstörung muss eine ununterbrochene Kausalkette bestehen. Dabei spielen sog. Brückensymptome, d. h. Symptome, die ursächlich auf die Schädigung zurückzuführen sind, aber im gewissen zeitlichen Abstand zum Ereignis auftreten, für die Beweisführung eine wichtige Rolle.

! Cave

Beim Fehlen von Brückensymptomen ist die Zusammenhangsfrage besonders gründlich zu prüfen, insbesondere wenn das schädigende Ereignis und das Auftreten einer Gesundheitsstörung zeitlich weit auseinander liegen.

29.8 Form und Inhalt des kardiologischen Gutachtens

Je nach Einzelfall werden Zusammenhangsgutachten, Zustandsgutachten, Gutachten zur Beurteilung der Hilflosigkeit, der Berufsunfähigkeit, des Grades der Behinderung etc. unterschieden.

In der Regel wird in den Gutachtaufträgen eine Reihe von konkreten Fragen gestellt, deren Beantwortung zur Klärung eines Sachverhalts nach Meinung des Auftraggebers notwendig ist. Die eindeutige Beantwortung dieser Fragen ist der Arbeitsauftrag, dem sich der Gutachter stellen muss. Während der Sichtung der Akten, der Untersuchung des Patienten und dem Abfassen des Gutachtens müssen diese Fragen dem Gutachter gegenwärtig sein. Insbesondere die Durchsicht der z. T. umfangreichen Akten sollte unter diesem Blickwinkel geschehen. Ein Aktenauszug ist daher häufig entbehrlich, wenn er überwiegend die prozessuale Vorgeschichte dokumentiert.

Dringend notwendig ist es, die vorhandenen Akten gründlich nach Befunden zu sichten, die zur Beantwortung der Fragen im Gutachtauftrag notwendig sind. Diese Befunde sind detailliert mit Seitenzahl der betreffenden Akte und chronologisch zu dokumentieren.

Besonderes Augenmerk muss dabei auf bereits früher geäußerte Beschwerden und Symptome gerichtet werden und mit den aktuellen Klagen verglichen werden. Auch früher erhobene körperliche und technische Befunde (Blutdruckwerte, Laborwerte, EKG etc.) sowie Therapien müssen berücksichtigt werden.

Hintergrund dieses Vorgehens ist es, dem Auftraggeber des Gutachtens die medizinischen Fakten so transparent wie möglich zu präsentieren, damit er sich ein eigenes Bild von den medizinischen Fakten machen kann, auf denen ggf. dann die Entscheidungen basieren werden.

Außer bei einem einfachen Formulargutachten oder einem Aktengutachten wird für die zuverlässige gutachterliche Stellungnahme eine umfassende Untersuchung des Antragstellers erforderlich sein. Sie umfasst die sorgfältige Anamnese, die ausführliche körperliche Untersuchung und aufwendigere, technische Untersuchungen (► Übersicht 29.1).

Übersicht 29.1. Methoden in der kardiologischen Diagnostik

1. Basisdiagnostik
 - Ruhe-EKG
 - Belastungs-EKG
 - TTE
 - Thoraxröntgenaufnahme
 - Ausgewählte Laborwerte
2. Spezielle nichtinvasive Diagnostik
 - TEE
 - MRT
 - CT
 - Myokardszintigraphie
 - Langzeit-EKG
3. Spezielle invasive Diagnostik
 - Linksherzkatheter
 - Rechtsherzkatheter
 - EPU

29.9 Gutachterliche kardiologische Untersuchung

29.9.1 Anamnese

Die gründliche Anamnese ist die Grundlage jedes Gutachtens. Die aktuelle Anamnese wird sich zunächst auf die Beschwerden des Antragstellers, deren Häufigkeit, Schwere und eventuelle Auslöser richten. Um späteren Missverständnissen vorzubeugen, hat es sich als hilfreich erwiesen, den Patienten zunächst frei berichten zu lassen und dann gezielt nach Symptomen zu fragen (► Übersicht 29.2).

Übersicht 29.2. Kardiologisch orientierte Anamnese

1. Beschwerden

- Schmerzen
 - Lokalisation (thorakal, abdominell, Unterkiefer, linker/rechter Arm, Rücken)
 - Ausstrahlung der Schmerzen
 - Auslöser (Kälte, Essen, Aufregung, Belastung)
 - Häufigkeit
 - Besserung der Beschwerden durch Ruhe, Nitropräparate, Antacida, CCS-Stadium
- Luftnot
 - Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, anfallsweise Dyspnoe, NYHA-Klassifikation
- Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern, Schwindel, dokumentierte Bewusstlosigkeit)
- Entwicklung der aktuellen Beschwerden
 - Beginn
 - Mögliche Auslöser

2. Eigenanamnese

- Krankheiten in der Kindheit (rheumatisches Fieber, Diphtherie, Kinderkrankheiten)
- Ergebnisse von Schuluntersuchungen, Tauglichkeitsprüfungen etc. (bekanntes Herzgeräusch, Blutdruck)
- Früher durchgemachte Erkrankungen (stationäre Behandlung)
- Frühere kardiologische Untersuchung (EKG, Echokardiographie, Herzkatheter)
- Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin, familiäre Belastung)

3. Familienanamnese

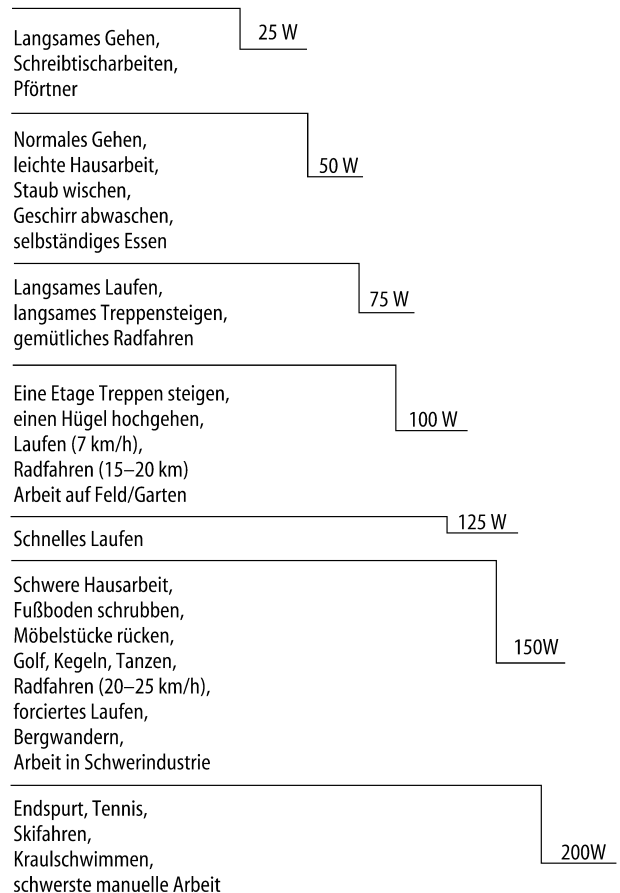
- Kardiale Erkrankungen in der Familie
- Infarkte in frühem Alter
- Plötzlicher Herztod

4. Sozialanamnese

- Beruf
- Beschwerden bei Ausübung des Berufes

5. Vegetative Anamnese

- Nykturie



■ **Abb. 29.1.** Alltagsbelastungen und ihre korrespondierenden Belastungsstufen in Watt (*W*) zur raschen Abschätzung der körperlichen Belastbarkeit eines Individuums

Belastbarkeit in Watt abschätzen (■ Abb. 29.1) und mit der ergometrisch objektivierten Belastbarkeit vergleichen.

In der erweiterten Anamnese werden frühere Erkrankungen, regelmäßig eingenommene Medikamente und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie erfragt, soweit diese Angaben für die Beantwortung der gutachtlichen Fragen relevant sind. Am Ende der anamnestischen Erhebung werden schließlich die Klagen und die Symptome mündlich zusammengefasst und der Antragsteller gefragt, ob alle ihm wichtigen Punkte erfasst sind.

🔍 Eine genaue Dokumentation der Anamnese (Beschwerden auch im Wortlaut) ist unerlässlich.

Im Einzelfall wird man prüfen, ob der Antragsteller die schriftliche Dokumentation der Anamnese gegenzeichnen soll, um späteren Missverständnissen vorzubeugen. Bei Minderjährigen sind die Angaben der Eltern zu dokumentieren.

29.9.2 Klinische Befunderhebung

Im Regelfall schließt sich an die Anamnese die körperliche Untersuchung an. Grundsätzlich ist es ratsam, bei Gutachten mit kardiologischem Schwerpunkt einen Ganzkörperstatus am entkleideten Patienten zu erheben. Der Umfang der Untersuchung

Besonders sorgfältig wird man versuchen, die körperliche Belastbarkeit des Patienten abzuschätzen. Zur anamnestischen Einschätzung der Belastbarkeit hat es sich bewährt, den Antragsteller zu fragen, welche Art der körperlichen Belastungen er gerade noch ohne Beschwerden bewältigen kann (z. B. eine Etage Treppensteigen). Anhand dieser Angaben lässt sich die körperliche

sollte sich jedoch an der konkreten gutachtlichen Fragestellung orientieren.

Soll z. B. zum Zusammenhang zwischen einem Thoraxtrauma und der linksventrikulären Pumpfunktion Stellung genommen werden, sind detaillierte Untersuchungen des Sensoriums oder des Skelettsystems entbehrlich. Bei der Beurteilung des Ausmaßes der Schädigung z. B. durch eine arterielle Hypertonie muss jedoch die Beurteilung des Augenhintergrundes zur genauen Einstufung (arterielle Hypertonie mit oder ohne Organschäden) zwingend durchgeführt werden.

Soll hingegen ein Gesamtgrad der Behinderung festgestellt werden, so wird eine wesentlich ausführlichere Untersuchung notwendig sein (orthopädische, neurologische Untersuchungen etc.), wenn im Gutachtenauftrag nicht anderes gefordert wurde (z. B. Beschränkung auf rein internistische Probleme, Zusatzgutachten durch Orthopäden).

- Um sich einen raschen und in der Regel zuverlässigen ersten Eindruck über die körperliche Belastbarkeit des Antragstellers zu verschaffen, kann es hilfreich sein, den Antragsteller beim Treppensteigen zu begleiten oder einen Sechsinuentenstest zu absolvieren. Auch indirekte Informationen während der Untersuchung (z. B. Entkleidungsdyspnoe) sollten beachtet und dokumentiert werden.

Die Dokumentation sollte möglichst detailliert erfolgen, um zukünftigen Gutachtern den Vergleich mit den Befunden zu erleichtern. »Herz und Lunge o. B.« ist als Untersuchungsergebnis selbstverständlich unzureichend, da diesem kryptischen Befund nicht zu entnehmen ist, auf welche Phänomene im Einzelnen geachtet wurde, die dann die Einschätzung »ohne Befund« rechtfertigen.

29.9.3 Apparative Befunderhebung

Ruhe-EKG

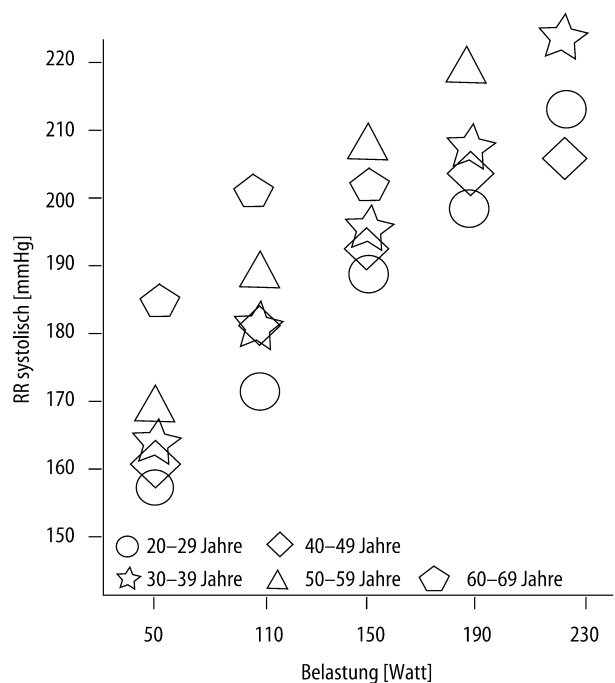
Die Anfertigung eines EKG ist in der kardiologisch orientierten Begutachtung eine Selbstverständlichkeit. Die EKG-Analyse umfasst neben Lagetyp, exakter Erfassung der einzelnen Zeitwerte, deskriptiven Beschreibungen von Abnormalitäten auch die Berechnung der korrigierten QT-Zeit, insbesondere wenn Rhythmusstörungen oder Synkopen bekannt sind. Frühere EKG sollten, wenn möglich, zum Vergleich herangezogen werden, um Befundveränderungen im Verlauf nachweisen zu können. Dies kann insbesondere bei Zusammenhangsgutachten wichtig sein.

Belastungs-EKG/Ergospirometrie

Belastungs-EKG. Häufig muss innerhalb einer Begutachtung die Belastbarkeit des Antragstellers untersucht werden. Das Belastungs-EKG ist für diese Frage gut geeignet, zumal es zusätzliche Informationen über myokardiale Minderdurchblutungen geben kann. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Sensitivität und die Spezifität des Belastungs-EKG zum Nachweis einer KHK in Abhängigkeit von Geschlecht und Ausprägung der KHK zwischen 60 und 100% schwanken können.

! Cave

Im Einzelfall schließt also ein unauffälliges Belastungs-EKG eine signifikante KHK nicht aus, und es müssen daher alternative Techniken zum Nachweis einer myokardialen Minderdurchblutung (Myokardszintigraphie, Echokardiographie) herangezogen werden.



■ **Abb. 29.2.** Mittlere systolische Blutdruckwerte bei unterschiedlichen Belastungsstufen in Abhängigkeit vom Alter bei männlichen Probanden. Die Blutdruckwerte bei Frauen liegen ca. 5 mmHg unter diesen Werten. Der diastolische Blutdruckwert ändert sich während Belastungen nicht wesentlich. (Nach Nordenfelt et al. 1985)

Unter diesen Techniken hat die **Stressechokardiographie** mit Dobutamin oder Fahrradbelastung in den letzten Jahren aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit sowie hoher Sensitivität und Spezifität in erfahrenen Händen einen festen Platz in der Diagnostik der KHK gewonnen.

Belastungsuntersuchungen werden in der Begutachtung aber nicht nur eingesetzt, um eine KHK wahrscheinlich zu machen, sondern auch, um die individuelle maximale Belastbarkeit des Patienten zu untersuchen. Der Anstieg der Herzfrequenz während der Belastung und das Verhalten des Blutdrucks spielen dabei eine wesentliche Rolle. Um im Einzelnen zu beurteilen, ob die individuelle Belastbarkeit oder das Blutdruckverhalten sich normal verhält, ist der Vergleich mit Normwerten nötig (Nordenfelt et al. 1985; ■ Abb. 29.2).

Generell kann man sagen, dass eine Belastbarkeit von 3 W/kgKG für junge Männer (20–30 Jahre) und von 2,5 W/kgKG für junge Frauen erwartet werden kann. Für jedes Lebensjahrzehnt zusätzlich werden 10% von der errechneten Wattzahl abgezogen.

Ergospirometrie. Für die Beurteilung der Belastbarkeit in spezifischen Berufen muss jedoch neben der Spitzenbelastbarkeit auch die Dauerbelastbarkeit des Individuums untersucht werden. Hierbei ist die anaerobe Schwelle, wie sie mithilfe der Ergospirometrie ermittelt werden kann, hilfreich. Die anaerobe Schwelle beschreibt die Dauerleistungsgrenze des Individuums, also die Belastbarkeit, bis zu der sich O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe die Waage halten.

- Die ergospirometrisch dokumentierte Schwelle kann zur Beurteilung der individuellen Dauerbelastbarkeit herangezogen werden. Die Dauerbelastbarkeit während eines 8-stündigen Arbeitstages sollte deutlich unterhalb dieser Grenze liegen.

Zusätzlich kann mithilfe der Ergospirometrie auch die individuelle Leistungsbereitschaft des Antragstellers überprüft werden.

Bis auf wenige Ausnahmen (schwere pulmonale Erkrankungen, schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit) wird vor der körperlichen Erschöpfung die anaerobe Schwelle erreicht. Bei Abbruch der Belastung aus »Erschöpfungsgründen« muss bei Nichterreichen der anaeroben Schwelle an eine mangelnde Mitarbeitsbereitschaft gedacht werden.

Zusätzlich kann die Bestimmung des Blutlaktatwertes oder des Basenüberschusses hilfreich sein, um zu entscheiden, ob der Untersuchte ausbelastet war: Als Zeichen der Ausbelastung gelten der Anstieg des Laktatwertes auf mindestens 4–5 mmol/l bzw. des Basenüberschusses auf -4 mmol/l (-4 mEq/l; Lehmann et al. 1981).

Langzeit-EKG

Als Indikation für das Langzeit-EKG gilt klassischerweise die Frage nach Vorhandensein und Art von Herzrhythmusstörungen z. B. bei Patienten nach Synkopen. In den letzten Jahren hat sich jedoch auch der Einsatz des Langzeit-EKG zur Analyse von Ischämien bewährt. Insbesondere der Nachweis stiller Ischämien im Rahmen einer KHK während täglicher Belastungen oder der Arbeit ist häufig nur mit einem solchen Rekorder möglich und rechtfertigt den Einsatz dieser aufwendigeren Technik.

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität gestattet zusätzlich eine Abschätzung der Prognose bei Patienten mit kardialen Erkrankungen.

Echokardiographie

Neben dem EKG gilt die echokardiographische Untersuchung als zweite grundlegende Methode in der Begutachtung. Pumpfunktion, Größe und Dicke des Myokards, Klappenmorphologie und Klappenfunktion sowie die nichtinvasive Bestimmung von Druckwerten ermöglichen eine umfassende Einschätzung der Morphologie des Herzens. In Verbindung mit Belastungstechniken gestattet sie zusätzlich auch Antworten auf die Fragen nach Myokardischämie und Myokardvitalität nach Myokardinfarkten.

Die TEE, insbesondere mit multiplanen Sonden, ist bei Patienten indiziert, die transthorakal nicht ausreichend beschallbar sind, oder wenn z. B. die Frage nach Shunt-Vitien beantwortet werden muss. In Kombination mit Belastungsverfahren (z. B. Dobutamin) erreicht sie eine hohe Sensitivität und Spezifität im Nachweis myokardialer Ischämien oder residualer Vitalität nach Myokardinfarkt (Baer 1998).

⚠ Cave

Die TEE bedarf jedoch der Aufklärung und Zustimmung des Antragstellers.

Andere Verfahren

Laboruntersuchungen. Eine Reihe anderer Verfahren kann zur kardiologischen Begutachtung eingesetzt werden. Häufig wird im Rahmen der Begutachtung eine Vielzahl von Laborwerten bestimmt. Es sollte jedoch bedacht werden, dass diese in der Regel teuren Untersuchungen nur selten wesentlich zur Begutachtung beitragen, insbesondere, wenn kritiklos eine Fülle von Parametern (Aufnahmestandard, große Laborroutine) bestimmt wird.

Die Bestimmung von Lipidparametern, Blutzuckerwerten, Eiweiß im Urin, Kreatinin-Clearance und NTpro-BNP ist gelegentlich nötig, um das Risikoprofil des Antragstellers richtig einschätzen zu können. Nur ausnahmsweise wird es jedoch in der

kardiologischen Begutachtung notwendig sein, Differenzialblutbilder, differenzierte Leberparameter, Blutgerinnungswerte oder gar aufwendige Antikörperdiagnostik durchführen zu lassen. Auch hier sollte zunächst kritisch geprüft werden, welche Laborparameter zwingend erforderlich sind, um die Fragen des Gutachterauftrags zu beantworten. Häufig wird der Antragsteller Laborwerte von seinem Hausarzt mitbringen, die mitberücksichtigt werden sollten.

24-h-Blutdruckmessung. Ein relativ einfaches Verfahren ist die 24-h-Blutdruckmessung, die Aufschluss über Vorhandensein und Ausprägung einer arteriellen Hypertonie gibt. Insbesondere bei Antragstellern mit Myokardhypertrophie bietet sich diese Untersuchung an. Eine 24-h-Blutdruckmessung am Arbeitsplatz bietet sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie an, um das Ausmaß dieser Erkrankung richtig einschätzen zu können und den Auftraggeber des Gutachtens z. B. bezüglich einer Arbeitsunfähigkeit wegen arterieller Hypertonie richtig beraten zu können.

Magnetresonanztomographie. Wesentlich aufwendigere Untersuchungen in der kardiologischen Begutachtung umfassen die MRT des Herzens, die Myokardszintigraphie und invasive Untersuchungsverfahren. Die MRT findet insbesondere bei Antragstellern mit Vitien oder Anomalien der großen Gefäße Anwendung.

Die Vorteile dieser Methode sind offensichtlich: Ohne größere Vorbereitung und ohne Strahlenbelastung lassen sich dreidimensionale Datensätze des Herzens erstellen, die die detaillierte Analyse der einzelnen Abschnitte des Herzens ermöglichen. In Verbindung mit pharmakologischen Belastungsuntersuchungen lassen sich außerdem analog zur Stressechokardiographie Fragen nach myokardialer Ischämie und Vitalität beantworten (Baer 1998).

Nachteile dieser Methode umfassen den hohen maschinellen und personellen Aufwand sowie die dadurch verursachten Kosten.

Myokardszintigraphie. Auch die Myokardszintigraphie des Herzens unter der Fragestellung myokardiale Ischämie/Vitalität bietet sich als nichtinvasive Untersuchung an. Ähnlich wie bei der MRT wird auch die Myokardszintigraphie nur in Einzelfällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten, die echokardiographisch nicht ausreichend untersuchbar sind, die eine TEE ablehnen, bei denen aber eine Ischämiediagnostik unabdingbar ist.

Invasive Untersuchungen. Nur im begründeten Einzelfall werden invasive Untersuchungen (Herzkatheter, EPU) im Rahmen der Begutachtung notwendig sein.

➤ Eine Duldungspflicht für diese Untersuchung besteht seitens des Antragstellers im Regelfall jedoch nicht.

29.10 Beurteilung

Nach den anamnestischen Angaben, den Befunden der körperlichen und apparativen Untersuchungen folgt als zentraler Abschnitt des Gutachtens die gutachterliche Stellungnahme zu den vom Auftraggeber gestellten Fragen. Unter dem Blickwinkel dieser Fragen werden die relevanten Befunde kurz dargestellt und kritisch gewürdigt. Dabei folgen die Befunde einer inneren Hierarchie: Die objektiven Befunde (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) sind gutachterlich die wichtigsten, da sie unabhängig von

der Mitarbeit des Antragstellers erhoben werden; gefolgt werden sie von semiobjektiven (körperliche Belastbarkeit) und subjektiven Befunden (Dyspnoe, Angina pectoris). Diese Befunde müssen dann zu aussagekräftigen Diagnosen zusammengefasst werden.

Die Diagnosen sollen hohen Ansprüchen genügen: Sie müssen klar definiert sein, auf eindeutigen Befunden beruhen und damit auch von dritter Seite nachprüfbar sein. Verdachtsdiagnosen sollten nach Möglichkeit vermieden werden (z. B. Verdacht auf KHK), da sie in der Bestimmung z. B. der MdE nicht berücksichtigt werden können.

- Die Diagnosen sollten nach Möglichkeit eine Quantifizierung der individuellen Einschränkung beinhalten, mithilfe derer auch der Laie die Schwere der Einschränkung einschätzen kann.

Auch ein Laie muss verstehen können, dass eine LVEF von 26% hochgradig eingeschränkt ist. Deshalb bietet es sich an, die Diagnose als »hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (Ejektionsfraktion 26%)« zu formulieren und nicht »eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (26%)« oder gar »linksventrikuläre Ejektionsfraktion 26%«.

Erst nachdem exakte Diagnosen gestellt wurden, können die weiterführenden Fragen nach ursächlichen Zusammenhängen oder dem Ausmaß der MdE diskutiert werden. Gelegentlich wird es nötig sein, spezielle Literatur hinzuzuziehen, um schwierige Sachverhalte zu erörtern. Die Literatur sollte aber dann so zitiert werden, dass der medizinische Laie nachvollziehen kann, warum diese Literaturstelle wichtig ist und was der spezielle Beitrag dieser Stelle für die konkrete Begutachtungssituation ist.

Da ein Gutachten jedoch keine wissenschaftliche Abhandlung ist, sollte mit Literaturziten sparsam umgegangen werden. Um dem Auftraggeber des Gutachtens die Möglichkeit zu geben, sich selbst ein Bild von einem Sachverhalt zu machen, sollten

durchaus auch kontroverse Einschätzungen der Literatur dargestellt werden.

In der abschließenden Stellungnahme des Gutachters muss jedoch ersichtlich sein, welchen Standpunkt der Gutachter einnimmt und warum.

Das Gutachten endet in der Regel mit der Beantwortung der Fragen des Gutachtauftrags. Das Gutachten wird vom Gutachter persönlich unterschrieben. Sind mehrere Personen am Gutachten beteiligt, müssen ihre Funktionen dargelegt werden; der eigentliche Gutachter muss das Gutachten mit dem Zusatz »nach eigener Urteilsbildung und Untersuchung« unterschreiben.

Literatur

- Baer FM (1998) Vitalitätsdiagnostik bei koronarer Herzkrankheit. *Med Welt* 49: 354–358
- Lehmann M, Keul J, Wybitul K (1981) Einfluss einer stufenweisen Laufband- und Fahrradergometrie auf die Plasmakatecholamine, energiereichen Substrate, aerobe und anaerobe Kapazität. *Klin Wochenschr* 59: 553–559
- Mollowitz GG (1993) *Der Unfallmann*, 11. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Nordenfelt I, Adolfson L, Nilsson JE, Olsson S (1985) Reference values for exercise tests with continuous increase in load. *Clin Physiol* 5: 161–172
- Rompe G, Erenkämper A (1992) *Begutachtung der Haltungs- und Bewegungsorgane*, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Rothschild MA, Erdmann E, Parzeller M (2007) Der Patient vor Gericht: Verhandlungs- und Vernehmungsfähigkeit. *Dtsch Arztebl* 104 (44): A3029–3033
- Statistisches Bundesamt (Hrsg) (1997) *Ausgaben für die Gesundheit nach Leistungsarten und Kostenträgern*. Gesundheitswesen Fachserie 12, Reihe S2. Metzler-Poeschel, Stuttgart

Diabetes und Herz

R. Pfister, C.A. Schneider

30.1 Stabile koronare Herzerkrankung – 553

- 30.1.1 Epidemiologie – 553
- 30.1.2 Medikamentöse Therapie – 553
- 30.1.3 Revaskularisation – 554

30.2 Akutes Koronarsyndrom – 554

- 30.2.1 Epidemiologie – 554
- 30.2.2 Therapie – 554

30.3 Chronische Herzinsuffizienz – 555

30.4 Diabetische Kardiomyopathie – 555

- 30.4.1 Ätiologie – 555
- 30.4.2 Therapie – 556

Literatur – 556



Diabetes mellitus ist eine komplexe Stoffwechselerkrankung, die sowohl direkt als auch indirekt über arteriosklerotische Gefäßveränderungen zu einer Schädigung des Myokards führen kann. Koronare Herzerkrankung (KHK) und Herzinsuffizienz sind mit ca. 75% die häufigsten Todesursachen bei Diabetikern in Europa. Die Therapie der verschiedenen Herzerkrankungen unterscheidet sich heute noch nicht zwischen Diabetiker und Nichtdiabetiker. Aufgrund des sehr hohen Ausgangsrisikos werden Diabetiker aber grundsätzlich aggressiver behandelt.

30.1 Stabile koronare Herzerkrankung

30.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der KHK bei Diabetikern steigt mit dem Alter von 6% bei jungen auf bis zu 55% bei älteren Erwachsenen. Verglichen mit Menschen ohne Diabetes haben diabetische Männer ein 2,1-fach erhöhtes und diabetische Frauen ein 4,9-fach erhöhtes Risiko an einer KHK zu versterben (Hu et al. 2005).

- Das Risiko eines Diabetikers für ein koronares Ereignis ist genauso hoch wie für einen Nichtdiabetiker mit bereits durchgemachtem Myokardinfarkt; deshalb wird Diabetes als KHK-Risikoäquivalent bezeichnet.

Diabetiker sollten dementsprechend auch ohne kardiovaskuläre Erkrankung unter sekundärprophylaktischen Kriterien therapiert werden.

Ein wichtiger Risikofaktor scheint die Hyperglykämie selbst zu sein. Ergebnisse aus der UKPDS-Studie zeigen eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Hyperglykämie und dem Risiko eines Myokardinfarkts. Umgekehrt kann durch optimierte Kontrolle des Blutzuckers das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden. Bereits prädiabetische Stoffwechselveränderungen wie eine Insulinresistenz, grenzwertige Nüchternblutglukosewerte oder eine pathologische Glukosetoleranz sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.

30.1.2 Medikamentöse Therapie

Die Therapie der KHK unterscheidet sich beim Diabetiker nicht vom Nichtdiabetiker, außer dass der Diabetiker auch ohne Nachweis einer KHK intensiv unter sekundärprophylaktischen Zielen therapiert werden sollte (■ Tab. 30.1). So wird bei länger bestehendem Diabetes, bei älteren Diabetikern oder bei zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS empfohlen (Evidenzgrad A; American Diabetes Association 2007). Eine lipidsenkende Therapie mit Statinen wird bei älteren Diabetikern oder beim Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren empfohlen. Zielwert ist dabei ein LDL-Cholesterin von ≤ 100 mg/dl oder eine Reduktion um 30–40%, da unabhängig vom Cholesterinausgangswert das Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis durch Statingabe um fast 25% reduziert werden kann. Bei Hochrisikopatienten mit bekannter KHK oder akutem Koronarsyndrom werden aufgrund neuerer Ergebnisse auch LDL-Zielwerte von ≤ 70 mg/dl empfohlen. Wenngleich epidemiologische Untersuchungen eine klare Korrelation zwischen Glykämie und kardiovaskulären Ereignissen zeigen, haben aktuelle randomisierte Therapiestudien bestenfalls keinen Nutzen einer intensivierte Blutzuckereinstellung gefunden. Deshalb wird momentan eine individuell angepasste Intensität der Blutzuckereinstellung propagiert. Als allgemeines Ziel wird ein HbA_{1c} < 7% angestrebt (American Heart Association Evidenzgrad IIa A). Bislang ist unklar, ob zwischen den verschiedenen antidiabetischen Medikamentenklassen Unterschiede in der Effektivität unabhängig von der antiglykämischen Wirkung bestehen. Ein signifikanter Effekt auf makrovaskuläre Endpunkte konnte bei Typ-2-Diabetikern bislang nur für Metformin bei übergewichtigen Patienten und für Pioglitazon in der Sekundärprophylaxe nachgewiesen werden (■ Abb. 30.1; Dormandy et al. 2005). In der randomisierten

■ **Tab. 30.1.** Richtwerte in der Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen bei Typ-2-Diabetikern

Parameter	Zielwert	Wirkstoff erster Wahl
Cholesterin, LDL	≤ 100 mg/dl (≤ 70 mg/dl) ^a bzw. Reduktion um 30–40%	Statin
Blutdruck	<130/80 mmHg (<120/80) ^a	ACE-Hemmer
Blutzucker, HbA _{1c}	<7,0%	Metformin

^a Gilt für Hochrisikokollektive wie z. B. nach Myokardinfarkt.

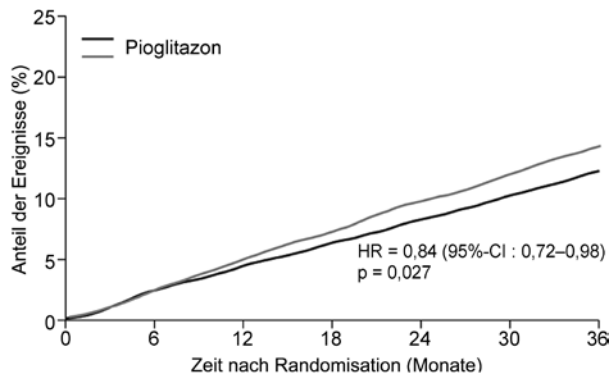


Abb. 30.1. Kaplan-Meier-Kurve für den kombinierten Endpunkt aus Tod, nichtfatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Typ-2-Diabetikern unter Pioglitazon und Placebo. (Mod. nach Dormandy et al. 2005)

PERISCOPE-Studie konnte des Weiteren bei Diabetikern mit bekannter koronarer Herzerkrankung unter Pioglitazontherapie eine signifikant verlangsamte Progression der koronaren Atherosklerose beobachtet werden als unter einer Sulfonylharnstofftherapie (Nissen et al. 2008). Im Gegensatz dazu gibt es für Rosiglitazon Hinweise, dass das Risiko für Myokardinfarkte unter Therapie erhöht ist. Allerdings ist die Datenlage nicht schlüssig genug, um Rosiglitazon vom Markt zu nehmen (Kaul et al. 2010). In Übereinstimmung mit den zitierten Ergebnissen zu Metformin und Pioglitazon fand sich in der BARI-2D-Studie eine signifikante Reduktion an Myokardinfarkten nach operativer Revaskularisation in der Gruppe unter Insulinsensitizern verglichen mit der Insulingruppe (Chaitman et al. 2009).

Mindestens genauso effektiv wie die Blutzuckereinstellung ist die Blutdruckkontrolle in der kardiovaskulären Prophylaxe des Diabetikers. Der Zielwert liegt bei 130/80 mmHg bzw. 120/80 mmHg bei Diabetikern mit Myokardinfarkt; hierbei gibt es keinen absoluten Grenzwert für die Risikoreduktion. Aufgrund der besten Studienlage werden hierfür als erste Wahl ACE-Hemmer empfohlen (Evidenzgrad B–C). Bei Einhaltung dieser Empfehlungen in Form eines intensiven, multimodalen Therapieansatzes mit zusätzlich Diät und regelmäßiger körperlicher Aktivität konnte eine mehr als 50%ige Reduktion makrovaskulärer Ereignisse erreicht werden.

30.1.3 Revaskularisation

- Für Diabetiker bestehen grundsätzlich die gleichen Indikationen zur Revaskularisationstherapie wie bei Nichtdiabetikern, nämlich Angina pectoris unter medikamentöser Therapie, ausgeprägte Myokardischämie und eine Mehrgefäßerkrankung. Bei klinisch stabiler koronarer Herzerkrankung und weniger ausgeprägtem Koronarbefund scheint eine intensive medikamentöse Behandlung der Katheterintervention gleichwertig, während bei fortgeschrittenem Koronarbefund eine operative Revaskularisation im Vergleich zu intensiver konservativer Behandlung zu einer Reduktion von Myokardinfarkten führt (Chaitman et al. 2009).

Auch der akute Interventionserfolg unterscheidet sich, verglichen mit Nichtdiabetikern, nicht. Nach Intervention haben Diabetiker, verglichen mit Nichtdiabetikern, aber eine deutlich schlechtere

Prognose bezüglich der Mortalität, einer Restenose und einer erneuten Angina. Verantwortlich dafür sind das häufig höhere Alter der Diabetiker, die Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, komplexere Stenosen und auch die Hyperglykämie selbst. Ein neuerer Therapieansatz ist hier der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents (DES). Diese reduzieren durch eine Beschichtung mit Immunsuppressiva wie Tacrolimus oder Sirolimus die Restenoserate auf weniger als ein Drittel. Erwartungsgemäß profitieren Diabetiker wegen ihrer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Restenose besonders.

Auch nach einer Bypassoperation zeigen Diabetiker einen signifikant schlechteren Verlauf mit höherer Mortalität und Morbidität als Nichtdiabetiker. Ältere Studien deuteten an, dass besonders Diabetiker mit Dreigegefäßerkrankung aufgrund einer Reduktion der kardialen Mortalität und wiederholter Revaskularisationsmaßnahmen von einer Bypassoperation profitieren, verglichen mit einer primären katheterinterventionellen Therapie (BARI Investigators 2000). Eine Metaanalyse mit neueren Studien und damit auch verbesserter Interventionstechnik wie z. B. Stents zeigte keinen Mortalitätsunterschied zwischen Katheterintervention und Bypassoperation. Die zunehmende Verbesserung der Katheterinterventionstechnik mit Stents, DES und Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren scheint den Vorteil der Bypassoperation zu verkleinern, sodass bei erhaltener Pumpfunktion die Katheterintervention häufig eine gleichwertige Alternative auch für den Diabetiker darstellt. Dies konnte in der SYNTAX-Studie gezeigt werden, wo der Vorteil der Bypassoperation bei Mehrgefäßerkrankung nur in einer reduzierten Revaskularisationsrate und nicht in Mortalität oder Infarkt bestand (Serruys et al. 2009).

30.2 Akutes Koronarsyndrom

30.2.1 Epidemiologie

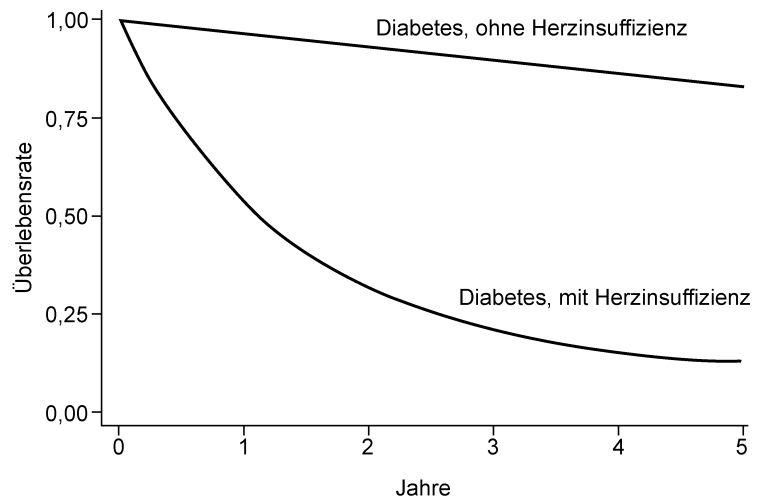
Man schätzt die Prävalenz von Diabetes bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom auf bis zu 45%, wobei ca. die Hälfte der Fälle bis dahin unentdeckt ist (Bartnik et al. 2004). Die Prognose bei Diabetikern nach Myokardinfarkt oder akutem Koronarsyndrom ist deutlich schlechter als bei Nichtdiabetikern sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der Morbidität. Die Mortalität bei Diabetikern nach einem Jahr liegt zwischen 15 und 34% und nach 5 Jahren bei bis zu 43%; hierbei besteht kein Unterschied zwischen Patienten mit bekanntem oder neu diagnostiziertem Diabetes. Dies ist auf eine höhere Rate an Reinfarkten und Herzinsuffizienz zurückzuführen.

- Unabhängig von einem bekannten Diabetes ist eine Hyperglykämie bei Aufnahme bei Infarktpatienten ein unabhängiger Risikofaktor.

30.2.2 Therapie

Für Diabetiker gelten bei der Therapie des ST-Hebungs-Infarkts sowie des Nicht-ST-Hebungs-Infarkts bzw. der instabilen Angina pectoris grundsätzlich die gleichen Richtlinien wie für Nichtdiabetiker. Erstaunlicherweise werden gerade Diabetiker häufig weniger leitliniengerecht behandelt als Nichtdiabetiker. Dies ist möglicherweise auf die hohe Rate an stummen Ischämieereignissen bei diabetischer Autonomie zurückzuführen.

■ **Abb. 30.2.** Überlebenskurven von diabetischen, älteren Patienten mit und ohne Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Bertoni et al. 2004)



Eine große Metaanalyse (FTT 1994) an Infarktpatienten zeigte, dass Diabetiker aufgrund ihres höheren Risikos auch deutlicher von einer thrombolytischen Therapie profitierten. Auch von einer interventionellen Revaskularisation profitierten Diabetiker mit ST-Hebungs- und Nicht-ST-Hebungs-Infarkt deutlicher als Nichtdiabetiker. Aufgrund des erhöhten Ausgangsrisikos werden Diabetiker mit akutem Koronarsyndrom in die Hochrisikokategorie eingestuft und dementsprechend eine Therapie mit Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und eine frühinterventionelle Strategie empfohlen (European Heart Association Evidenzgrad IIa B und IA). Wie auch unter chronischen Bedingungen scheinen Diabetiker in der Akutsituation eines Koronarsyndroms von einer strengen Blutzuckerkontrolle zu profitieren. Bei deutlich erhöhten Blutzuckerwerten wird eine intravenöse Insulintherapie empfohlen (European Heart Association Evidenzgrad IIa C).

30.3 Chronische Herzinsuffizienz

Diabetiker haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz. Dies ist in erster Linie Konsequenz einer hohen Komorbidität mit KHK und Hypertonie. In der Framingham-Studie konnte aber auch nach Adjustierung für KHK bei Männern ein um 2,4- und bei Frauen ein um 5,1-fach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Kannel et al. 1974). Wichtige Risikofaktoren sind dabei das Alter des Patienten, die Diabetesdauer, Nierenfunktion, Insulintherapie und KHK. Ein klarer Zusammenhang konnte außerdem zwischen der Blutzuckerkontrolle und dem Risiko einer Herzinsuffizienz gezeigt werden. Ein Anstieg des HbA_{1c} um 1% erhöht das relative Risiko einer Herzinsuffizienz um 8%. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist bei Diabetikern mehr als doppelt so hoch wie bei Nichtdiabetikern mit vergleichbarer Komorbidität. Insgesamt deuten diese epidemiologischen Ergebnisse an, dass Diabetes per se zu einer Schädigung des Myokards, einer sog. diabetischen Kardiomyopathie, beitragen kann (s. unten; ► Abschn. 12.5.5). Auch verschiedene Formen des Prädiabetes wie eine pathologische Glukosetoleranz sind bereits mit erhöhtem Risiko für Herzinsuffizienz verbunden. Umgekehrt haben Patienten mit Herzinsuffizienz ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes als vergleichbare Kontrollengruppen.

Diabetiker mit Herzinsuffizienz haben außerdem eine deutlich schlechtere Prognose als Nichtdiabetiker bezüglich der Hospitalisierungshäufigkeit und der Mortalität (■ Abb. 30.2). Die Fünfjahresüberlebensrate von Diabetikern ist mit 12,5% vergleichbar mit schweren Malignomen (Bertoni et al. 2004). Eine aktuelle Metaanalyse belegt eine um 30% gesteigerte Mortalität der Diabetikergruppe verglichen mit nicht diabetischen Herzinsuffizienzpatienten (Kamalesh & Cleophas. 2009).

30.4 Diabetische Kardiomyopathie

30.4.1 Ätiologie

Die diabetische Kardiomyopathie ist eine ventrikuläre Funktionsstörung, die unabhängig von koronarer Herzerkrankung und Bluthochdruck entsteht. Man geht davon aus, dass es im subklinischen Frühstadium durch zelluläre Schädigung zu einer diastolischen Dysfunktion und Myokardhypertrophie mit ggf. Progression zu systolischer Dysfunktion kommt. Später tragen diese strukturellen Veränderungen synergistisch mit vaskularischämischen Folgeschäden zur klinischen Verschlechterung und letztlich systolischen Herzinsuffizienz bei. Klinisch und epidemiologisch ist die Existenz einer diabetischen Kardiomyopathie schwer zu beweisen, da diabetesbedingte Funktionsstörungen kaum von Hypertonie oder KHK bedingten Veränderungen abgegrenzt werden können. Verschiedene Kohortenuntersuchungen deuten aber auf diabetespezifische, kardiale Schädigungen hin. So fand sich bei diabetischen Hypertonikern signifikant häufiger eine konzentrische Myokardhypertrophie als bei nichtdiabetischen Hypertonikern. In multivariaten Analysen war Diabetes neben dem Blutdruck ein unabhängiger Prädiktor für die Hypertrophie. Des Weiteren zeigen normotensive Diabetiker ohne myokardialen Ischämienachweis in 33–75% der Fälle diastolische Funktionsstörungen, die überdurchschnittlich häufig mit einer erhöhten linksventrikulären Muskelmasse assoziiert sind. Neben der erhöhten Muskelmasse scheint auch eine Veränderung der extrazellulären Matrix für die diastolische Dysfunktion bei Diabetikern verantwortlich zu sein, da sich in diabetischen Herzen bioptisch bzw. nekroptisch eine gesteigerte Fibrose findet.

Ein wichtiger ätiologischer Aspekt bei der diabetischen Kardiomyopathie ist die metabolische Störung mit direkt schädigendem Einfluss auf das Myokard.

- Auf zellulärer und subzellulärer Ebene konnte experimentell gezeigt werden, dass freie Fettsäuren, Hyperinsulinämie und Hyperglykämie zu Zelltod, gestörter Kalziumhomöostase, Insulinresistenz, Zellhypertrophie sowie Störungen kontraktile Proteine und Matrixproteine führen können.

Daneben werden beim Diabetiker am Myokard mikrovaskuläre Veränderungen ähnlich der glomerulären Nierenschädigung diskutiert, die sekundär zu einer verminderten Blutflussreserve und zu hypoxischen Schäden beitragen können. Die diabetesbedingte autonome Neuropathie mit sekundärer Störung von kardialer Durchblutung und Funktion ist bereits länger bekannt.

30.4.2 Therapie

Antidiabetische Medikation

- Gerade im Hinblick auf die diabetische Kardiomyopathie, die vermutlich mitentscheidend für die schlechte Prognose bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz ist, scheint eine Optimierung des diabetischen Metabolismus ein wichtiges Therapieziel zu sein. Der optimale HbA1c Zielwert für Diabetiker mit Herzinsuffizienz ist allerdings nicht bekannt.

In einer aktuellen retrospektiven Untersuchung an 5815 Diabetikern mit Herzinsuffizienz fand sich ein u-förmiger Zusammenhang, wobei die Sterblichkeit bei einem HbA1c-Wert von 7,1 bis 7,8% am niedrigsten war (Aguilar et al. 2009). Vor dem Hintergrund der ACCORD-, ADVANCE- und VADT-Daten gibt es keine wissenschaftlich begründete Rechtfertigung für einen HbA1c-Zielwert von < 7% in diesem Kollektiv. Bislang gibt es keine prospektiven Untersuchungen über die antidiabetische Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten, sodass keine Empfehlungen über den Einsatz einzelner Medikamentengruppen gegeben werden können. Retrospektive Analysen lassen Unterschiede in der Effektivität der verfügbaren Wirkstoffklassen vermuten. Auswertungen von zwei Versicherungsdatenbanken zeigen für herzinsuffiziente Diabetiker eine reduzierte Mortalität in der Gruppe mit Metformin, verglichen mit Insulin oder Sulfonylharnstoff behandelten Diabetikern. Problematisch ist für Metformin allerdings, dass die Anwendung bei symptomatischer Herzinsuffizienz wegen der Gefahr einer Laktacidose nicht empfohlen wird. Für die neue Wirkstoffklasse der Glitazone sind die Daten widersprüchlich. Einerseits wird ähnlich wie für Metformin eine reduzierte Mortalität bei herzinsuffizienten Diabetikern unter Glitazonmedikation beschrieben. Andererseits wird unter Glitazontherapie häufig eine Flüssigkeitsretention beschrieben, die zur Exazerbation einer vorbestehenden Dysfunktion oder Herzinsuffizienz führen kann. Eine post-hoc-Analyse der PROactive-Studie zeigte aber, dass selbst nach erstem Herzinsuffizienzereignis eine Pioglitazonbehandlung zu einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt (Erdmann et al. 2007).

! Cave

Glitazone sind momentan bei schwer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) kontraindiziert. Eine abschließende Beurteilung über die antidiabetische Therapie bei Herzinsuffizienz ist gegenwärtig nicht möglich. Die epidemiologischen Daten legen jedoch eine Zurückhaltung mit Insulin und Sulfonylharnstoffen bei diesen Patienten nahe.

Diabetesunspezifische Medikation

Obwohl es keine randomisierten Endpunktstudien speziell für Diabetiker mit Herzinsuffizienz gibt, machen Diabetiker in den großen Interventionsstudien mit ca. 25–30% einen relevanten Anteil der Patienten aus und erlauben eine aussagekräftige Subgruppenanalyse. Durch eine Therapie mit ACE-Hemmern konnte bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz die Mortalität um 16% gesenkt werden; sie ist damit genauso effektiv wie bei Nichtdiabetikern. Bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz ergaben Subgruppenanalysen aus den β -Rezeptorenblockerstudien MERIT-HF, COPERNICUS und der CIBIS-II-Studie für Diabetiker eine Mortalitätssenkung um 25% (Haas et al. 2003); dies ist ebenfalls mit der nichtdiabetischen Population vergleichbar. Auch die neueste Medikamentenoption bei Herzinsuffizienz, der Aldosteronantagonist, erwies sich bei Diabetikern mit Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt mit einer Mortalitätssenkung um 15% genauso effektiv wie bei den Nichtdiabetikern. Eine Subgruppenanalyse der CAREHF-Studie zeigte des Weiteren, dass auch eine interventionelle Herzinsuffizienztherapie mit einem Resynchronisationsdevice bei Diabetikern die gleiche Mortalitätssenkung erbringt wie bei Nichtdiabetikern. Alle etablierten medikamentösen und interventionellen Therapiemaßnahmen scheinen bei Diabetikern genauso effektiv zu sein wie bei Nichtdiabetikern und werden deshalb in gleichem Masse empfohlen (European Heart Association Evidenzgrad IA).

Wegen der schlechten Prognose herzinsuffizienter Diabetiker kommt der präventiven Therapie eine besondere Rolle zu. Aus der UKPDS-Studie ist bekannt, dass eine intensive Blutdruckeinstellung das Herzinsuffizienzrisiko signifikant um ca. 50% verringert. In der HOPE-Studie verminderte Ramipril das Herzinsuffizienzrisiko bei Diabetikern um 20%.

Literatur

- Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K et al. (2009) Relationship of haemoglobin A1C and mortality in heart failure with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 54: 422–428
- American Diabetes Association (2007) Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 30 Suppl 1, S4–42
- BARI Investigators (2000) Seven-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 35, 1122–1129
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. (2004) The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 25, 1880–1890
- Bertoni AG, Kirk JK, Goff DC Jr, Wagenknecht LE (2004) Excess mortality related to diabetes mellitus in elderly medicare beneficiaries. *Ann Epidemiol* 14 362–367
- Chaitman BR, Hardison RM, Adler D et al. (2009) Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group (2009) The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes

- mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 120(25): 2529–2540
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279–1289
- Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG et al. (2007) Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 30: 2773–2778
- Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. (2003) Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 146: 848–853
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q et al. (2005) Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 48: 856–861
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP (1974) Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29–34
- Kamlesh M, Cleophas TJ (2009) Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39505 subjects. *J Card Fail* 15: 305–309
- Kaul S, Bolger AF, Herrington D, Giugliano RP, Eckel RH (2010) » Thiazolidinedione Drugs and Cardiovascular Risks. A Science Advisory From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 121: 1868–77
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. (2008) Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 299 (13): 1561–73
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP et al. (2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360(10): 961–972

Niere und Herz

V. Burst, J. Müller-Ehmsen

31.1 Nierenfunktion bei Herzerkrankungen – 559

31.1.1 Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Nierenfunktion (CRS Typ 1 und 2) – 559

31.2 Sonstige renale Komplikationen aus kardiologischer Sicht – 560

31.2.1 Niereninsuffizienz nach Herztransplantation – 560

31.2.2 Cholesterinemboliesyndrom – 560

31.2.3 Renokardiales Syndrom (CRS Typ 3) – 560

31.2.4 Nierenerkrankungen und kardiovaskuläres Risiko (CRS Typ 4) – 560

31.2.5 Entwicklung einer Herzinsuffizienz – 561

31.2.6 Pathophysiologische Zusammenhänge – 561

31.2.7 Leitlinien für die Praxis – 561

31.3 Weitere renal bedingte Herzerkrankungen – 562

31.3.1 Klappenvitien – 562

31.3.2 Urämische Perikarditis – 562

Literatur – 563



Es besteht eine enge wechselseitige Beziehung zwischen Nierenerkrankungen und Krankheiten des kardiovaskulären Systems. Die kardiovaskuläre Mortalität nimmt bereits bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion stetig zu und ist bei Dialysepatienten 10- bis 30-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Andererseits bedingen akute und chronische Beeinträchtigungen der Herzfunktion häufig eine Einschränkung der Nierenfunktion.

Arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus sind in der westlichen Welt die häufigsten Ursachen für die Entstehung sowohl kardiovaskulärer als auch renaler Erkrankungen, was die häufige Koinzidenz dieser Entitäten aber nur zum Teil erklärt. Aufgrund der engen neurohumoralen Koppelung dieser Organsysteme führen Schädigungen eines Organs regelhaft zu funktionellen oder strukturellen Alterationen des anderen und bedingen ein positives Feedback. Diese Konstellation wird gemeinhin als Kardio-renales Syndrom bezeichnet. Die hämodynamischen, metabolischen und hämatologischen Folgen einer eingeschränkten Nierenfunktion führen darüber hinaus zu einer bedeutsamen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität.

Übersicht 31.2. Formen des Kardio-renalen Syndroms

Um der Heterogenität dieser Zusammenhänge Rechnung zu tragen, wurde die Unterteilung des Kardio-renalen Syndroms (CRS) in 5 Untergruppen vorgeschlagen (Ronco et al. 2008):

- CRS Typ 1: ausgelöst durch akute kardiale Dysfunktion
- CRS Typ 2: ausgelöst durch chronische Herzinsuffizienz
- CRS Typ 3: akutes renokardiales Syndrom, ausgelöst durch akute Verschlechterung der Nierenfunktion
- CRS Typ 4: chronisches renokardiales Syndrom, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch chronische Niereninsuffizienz
- CRS Typ 5: sekundäres CRS infolge von Systemerkrankungen (z. B. Sepsis)
hierauf wird im Folgenden nicht eingegangen

31.1 Nierenfunktion bei Herzerkrankungen

31.1.1 Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Nierenfunktion (CRS Typ 1 und 2)

Aus renaler Sicht führt die Aktivierung neurohumoraler Faktoren (Sympathikus, Katecholamine, RAS, Endothelin) im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu einer Kompromittierung der Autoregulation mit Abfall des renalen Blutflusses und der GFR. Auf tubulärer Ebene kommt es zu einer Zunahme der Natriumrückresorption, was zu einer weiteren Stimulierung des RAS im Sinne eines Circulus vitiosus führt. Eine stärkere Konstriktion der Vasa efferentia führt zu einer, relativ zum renalen Fluss, weniger ausgeprägten Reduktion der GFR. Dies führt zu einer Steigerung der Filtrationsfraktion und zu einer Erhöhung des onkotischen Drucks in den peritubulären Kapillaren. Über diesen Mechanismus wird die Rückresorption von Natrium und Wasser weiter verstärkt. Zusätzlich kommt es bei deutlich eingeschränktem effektiven arteriellen Blutvolumen zu einer Barorezeptor-vermittelten ADH-Freisetzung, die die Retention freien Wassers und damit eine Hyponatriämie bedingt. Eine Einschränkung der Nierenfunktion ist daher sowohl regelhaft Folge einer chronischen

Übersicht 31.1. Gegenseitige Beeinflussung von Herz und Niere

Kardiale Folgen bei chronischen Nierenerkrankungen

- Akzelerierte Atherosklerose (Koronare Herzerkrankung, arterielle Verschlusskrankheit)
- Linksventrikuläre Hypertrophie und Herzinsuffizienz
- Erhöhte Inzidenz von Klappenvitien
- Urämische Perikarditis

Renale Folgen bei Herzerkrankungen

- Akutes Nierenversagen
- Chronische Niereninsuffizienz
- Hyponatriämie, therapierefraktäre Ödeme
- Calcineurininhibitor assoziierte Schädigung nach Herztransplantation
- Cholesterinemboliesyndrom

Herzinsuffizienz als auch ein Teil der pathophysiologischen Kausalkette. Diese Mechanismen sind sowohl beim CRS Typ 1 als auch bei Typ 2 beteiligt. Bei Typ 2 kommt es darüber hinaus durch die andauernde Minderperfusion zu chronischen Veränderungen im Sinne einer zunehmenden Fibrosierung, was schließlich zu einer chronischen Niereninsuffizienz und damit zu einem echten Circulus vitiosus führt.

➤ Die korrekte Behandlung dieser Syndrome ist vielschichtig und schlecht durch Daten belegt. Ein ausgeglichener Volumenhaushalt ist ein primäres Ziel der Therapie, wobei der übermäßige Einsatz von Diuretika nicht selten zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, umgekehrt der zu sparsame Diuretikagebrauch zu einer Verschlechterung der Herzfunktion und sekundär, durch einen gesteigerten renalvenösen Rückstau, wiederum zu einer Kompromittierung der Nierenfunktion führt (Damman et al. 2009). In letzter Zeit wird zunehmend die extrakorporale Ultrafiltration oder die Peritonealdialyse zur kontrollierten und dabei kreislaufschonenden Volumenkontrolle propagiert (Ronco et al. 2001). Eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (ACE-Hemmer, Sartane, Spironolacton) ist pathophysiologisch sinnvoll und eine wichtige Säule der Herzinsuffizienztherapie, birgt allerdings die Gefahr von schwerwiegenden und gefährlichen Elektrolytstörungen.

Das Auftreten eines solchen kardiorenenalen Syndroms mit eingeschränkter Nierenfunktion, Hyponatriämie und therapierefraktären Ödemen ist mit einer äußerst schlechten Prognose verbunden.

31.2 Sonstige renale Komplikationen aus kardiologischer Sicht

31.2.1 Niereninsuffizienz nach Herztransplantation

Eine direkt postoperativ einsetzende akute Verschlechterung der Nierenfunktion wird nach Herztransplantation häufig beobachtet und ist bedingt durch Ischämie (linksventrikuläre Dysfunktion, Hypovolämie, Blutdruckabfall oder aggressive Diuretikatherapie), akute Tubulusnekrose durch Sepsis, Kontrastmittelexposition oder nephrotoxische Medikamente, akute interstitielle Nephritis oder atheroembolische Ereignisse. Spezifisch für die Situation nach Transplantation ist die Schädigung der Niere durch die Calcineurininhibitoren (CNI) Cyclosporin A und Tacrolimus im Rahmen der immunsuppressiven Therapie. Direkt postoperativ führen die CNI meist zu einer reversiblen Abnahme des Blutflusses und der GFR, bedingt durch eine Konstriktion des Vas afferens und Vas efferens. Eine chronische, durch CNI verursachte Nierenschädigung wird nach Herztransplantation häufig beobachtet, 3–10% der transplantierten Patienten entwickeln eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz (Goldstein et al. 1997). Eine Alternative zu den CNI stellen heute die mTOR-Inhibitoren dar. Eine seltener Nebenwirkung der CNI ist die thrombotische Mikroangiopathie, die ebenfalls zu einer Niereninsuffizienz führen kann.

31.2.2 Cholesterinemboliesyndrom

Hierbei handelt es sich um eine Freisetzung von Cholesterinkristallen aus atheromatösen Plaques v. a. im Bereich der thorakalen und abdominellen Aorta. Begünstigt wird die Freisetzung

durch mechanischen Stress im Rahmen von angiographischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen. Mit einer Latenz von 3–6 Wochen kommt es zu einer Embolisation der Mikrozirkulation in den nachgeschalteten Gefäßbereichen. Typischerweise findet sich eine Livedo reticularis an den unteren Extremitäten (blue toe) sowie eine rasch progrediente Niereninsuffizienz. Eine wirkungsvolle Therapie ist nicht bekannt.

31.2.3 Renokardiales Syndrom (CRS Typ 3)

Ursächlich für das CRS Typ 3 ist ein akutes Nierenversagen. Im Vordergrund stehen Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen sowie eine akute Volumenbelastung. Dies kann zu lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen und akuten kardialen Dekompensationen führen. Nicht selten sind Akutmaßnahmen zur Regulierung einer Hyperkaliämie, einer metabolischen Azidose sowie in letzter Instanz eine Hämodialysebehandlung notwendig. Die einzelnen Aspekte der Behandlung des akuten Nierenversagens können hier nicht erörtert werden.

31.2.4 Nierenerkrankungen und kardiovaskuläres Risiko (CRS Typ 4)

Definition

Chronische Nierenerkrankung

Strukturelle oder funktionelle Nierenschädigung > 3 Monate, manifestiert durch:

1. Renale Schädigung mit oder ohne Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR)
 - Histologische Abnormalität
 - Vorhandensein von Markern für renale Schädigung (Proteinurie etc.)
2. $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

Einfluss der Nierenfunktion

In der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-Studie (Mann et al. 2001) war ein erhöhtes Serumkreatinin zwischen 1,4 mg/dl und 2,3 mg/dl mit einem um 40% erhöhten Risiko für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses oder Tod assoziiert. Bei koexistenter Mikroalbuminurie stieg das Risiko sogar um 108%, das Vorliegen eines Diabetes mellitus führte dagegen nur zu einer Zunahme des Risikos um 42%. In der National Health and Nutrition Survey (NHANES II, Muntner et al. 2002) war bereits eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ab einem Wert $< 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, also bei noch normwertigen Serumkreatininwerten, assoziiert mit der Zunahme der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität um 68% bzw. 51%. In der größten bislang durchgeführten Studie an 1.120.295 Personen (Go et al. 2004) war das Risiko zu versterben bei mittelgradiger Niereninsuffizienz ($GFR 45\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) um 17% erhöht und stieg proportional zum weiteren GFR-Verlust auf über 600% bei Patienten mit einer $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ an. Diese Daten zeigen, dass die Evaluierung der Nierenfunktion einen wichtigen Stellenwert in der Risikoabschätzung einnimmt. Vor allem bei ausgeprägter Funktionseinschränkung ist davon auszugehen, dass die Niereninsuffizienz bedeutsamer ist als andere Risikofaktoren wie z. B. der Diabetes mellitus. Bemerkenswerterweise ist für einen niereninsuffizienten Patienten das Risiko, an den Folgen

eines kardiovaskulären Ereignisses zu versterben, größer, als eine Dialysepflichtigkeit zu entwickeln. Eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität besteht jedoch nach heutigem Wissen auch schon bei nur minimal eingeschränkter GFR, die häufig noch zu keiner Kreatininerhöhung geführt hat. Es ist daher bei der Abschätzung der Prognose und des Risikoprofils wichtig, die GFR möglichst genau zu bestimmen.

Einfluss der Mikroalbuminurie

➤ Als Mikroalbuminurie bezeichnet man eine Albuminausscheidung von 30–300 mg/Tag (alternativ 30–300 mg/g Kreatinin in einer Spoturinprobe). Die Prävalenz der Mikroalbuminurie in der Gesamtbevölkerung liegt zwischen 5% und 15%. Das Auftreten einer Mikroalbuminurie markiert bei Diabetikern den Beginn einer diabetischen Nephropathie und findet sich bei etwa 30% dieser Population. Daneben ist eine Mikroalbuminurie oft Folge einer arteriellen Hypertonie.

Auch unabhängig von Diabetes mellitus und Hypertonus ist eine Mikroalbuminurie mit einer deutlich erhöhten kardiovaskulären Morbidität assoziiert. Im Rahmen der Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND)-Studie wurden mehr als 40.000 Einwohner zwischen 18 und 75 Jahren der niederländischen Stadt Groningen auf ihre Albuminausscheidung in einer Urinprobe hin untersucht (Hillege et al. 2001). Eine Mikroalbuminurie fand sich bei 7,2% aller Personen und war assoziiert mit einer deutlichen Zunahme der kardiovaskulären Morbidität. Diese Beobachtung wurde auch gemacht, wenn alle Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonus bei der Analyse ausgeschlossen wurden. Das kardiovaskuläre Risiko war dabei bereits bei einer Albuminausscheidung unterhalb der Mikroalbuminurie-schwelle erhöht (»low-grade«-Albuminurie) und stieg kontinuierlich mit der Albuminausscheidung an. Die Albuminausscheidung korreliert darüber hinaus mit der linksventrikulären Hypertrophie, unabhängig von Blutdruck, Blutzuckereinstellung oder Alter und stellt damit nicht nur einen kardiovaskulären Risikofaktor, sondern auch einen Marker für subklinische kardiale Schädigungen dar. Konsequenterweise führt eine Reduktion der Albuminausscheidung durch ACE-Hemmer zu einer signifikanten Abnahme des kardiovaskulären Risikos.

31.2.5 Entwicklung einer Herzinsuffizienz

Eine chronische Herzinsuffizienz findet sich gehäuft bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Etwa 36% der Patienten, die ein Nierenersatzverfahren beginnen, leiden zu diesem Zeitpunkt auch bereits an einer chronischen Herzinsuffizienz. Von den Verbliebenen entwickeln pro Jahr ca. 7% eine Herzinsuffizienz. Bei Untersuchungen an Patienten mit Urämie fand sich nur in 15% ein normaler echokardiographischer Befund ohne linksventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation (Foley et al. 1995). Das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bei Initiierung der Dialyse bedingt wiederum eine Steigerung der Mortalität um 90%. Neben der ischämischen Kardiomyopathie wurden v. a. die renale Hypertonie, die renale Anämie sowie der renale Hyperparathyreoidismus und urämische Toxine als Risikofaktoren für eine chronische Herzinsuffizienz identifiziert.

31.2.6 Pathophysiologische Zusammenhänge

Sowohl die Mikroalbuminurie als auch eine eingeschränkte Filtrationsleistung der Niere sind assoziiert mit dem Vorliegen einer (pro-)inflammatorischen Situation, die mit einer endothelialen Dysfunktion einhergeht und so einer generalisierten Atherogenese Vorschub leistet. Als gemeinsame Endstrecke steht ein gesteigerter oxidativer Stress. Für viele der in diesen Komplex eingebundenen Faktoren, wie Hyperglykämie, Insulinresistenz, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Generierung von NO, Assymetrisches Dimethylarginin etc. konnten klare Assoziationen zur Mikroalbuminurie und/oder einer eingeschränkten GFR nachgewiesen werden. Daneben trägt die im Gefolge einer Nierenerkrankung regelhaft und häufig schon früh auftauchende Störung des Kalzium-Phosphat-Haushaltes zu einer ausgeprägten Gefäßkalzifizierung mit Zunahme der arteriellen Steifheit und schließlich akzelerierter Arteriosklerose bei. An weiteren assoziierten Faktoren zu nennen wären eine Hyperhomocysteinämie sowie eine Dyslipoproteinämie.

31.2.7 Leitlinien für die Praxis

In einem »Scientific Statement« der American Heart Association wurde unlängst die herausragende Bedeutung chronischer Nierenerkrankungen hervorgehoben (Sarnak et al. 2003). Die Erkenntnisse wurden in verschiedenen Leitlinien implementiert. (<http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm>).

Angesichts der dramatisch zunehmenden Inzidenz und Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen sollte die Untersuchung der Nierenfunktion einen festen Platz bei der Evaluierung des kardiovaskulären Systems einnehmen. Neben der reinen Risikoabschätzung eröffnet die Feststellung einer Nierenerkrankung die Möglichkeit einer therapeutischen Intervention, die die kardiovaskuläre Prognose positiv beeinflussen kann.

Übersicht 31.3. Diagnostik

Wer sollte auf eine Nierenerkrankung hin untersucht werden?

- Patienten mit bekannter (oder wahrscheinlicher) KHK
- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Nierenerkrankungen in der Familie

Wie sollte auf eine Nierenerkrankung hin untersucht werden?

- Schätzung der glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-Formel:

$$GFR = 186 \times \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$$
 [bei Frauen: $\times 0,742$, bei Schwarzen: $\times 1,212$]
<http://www.nephron.com/mdrd>
- Bestimmung der Eiweißausscheidung mittels Urinstreifen
 Bei Diabetikern und im Falle eines positiven Teststreifen-ergebnisses:
 Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Spoturin (kein Sammelurin!)
 [Mikroalbuminurie: 30–300 mg Albumin/g Kreatinin, allgemein entspricht der Albumin/Kreatinin-Quotient nominell etwa der Albuminausscheidung über 24 h]

■ **Tab. 31.1.** Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz (National Kidney Foundation, 2002)

Stadium	GFR (ml/min)	Symptome	Evaluation	Management
1	>90	–	Nephrologische Diagnostik, Abklärung: kardiovaskuläre Erkrankungen und CRF	Spez. nephrologische Therapie, Beeinflussung des kardialen Risikoprofils
2	90–60	–	Abschätzung Verlauf	Hemmung des Krankheitsprogresses
3	59–30	– bis +	Komplikationen	Prävention und Behandlung von Komplikationen
4	29–15	++	Komplikationen	Vorbereitung auf ein Nierenersatzverfahren
5	<15	+++	Komplikationen	Nierenersatzverfahren

CRF: kardiale Risikofaktoren

Die heute gebräuchliche Klassifikation der Niereninsuffizienz ■ Tab. 31.1 spiegelt neben den nephrologischen Belangen auch die Bedeutung der mit einer Niereninsuffizienz assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen wider.

Eine frühzeitige Evaluierung sowie eine konsequente therapeutische Beeinflussung der nicht-traditionellen Risikofaktoren »reduzierte GFR« und »Albuminurie« sind sowohl aus nephrologischer Sicht als auch im Hinblick auf die kardiovaskulären Risiken essentiell.

Hinsichtlich der Wirksamkeit einer Statintherapie existiert zurzeit noch kein umfassendes Bild. Die 4D-Studie (Wanner et al. 2005) und die AURORA-Studie (Fellstrom et al. 2009) erbrachten den Nachweis, dass Statine bei Dialysepatienten keinen signifikanten positiven Effekt im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko haben, wie er in der Allgemeinbevölkerung beobachtet wird. Entsprechende Studien bei Patienten mit CKD 1-4 stehen noch aus.

Übersicht 31.4. Therapeutische Strategie

Die Empfehlungen sehen eine Therapie vor bei

- allen Patienten mit einer GFR < 60 ml/min
- Nichtdiabetikern
 - mit Albuminurie > 300 mg/g Kreatinin oder einfach positivem Proteinnachweis im Urineststreifen
- Diabetikern
 - mit Albuminurie > 30 mg/g Kreatinin

Ziele

- Blutdruck
 - bei Microalbuminurie/Proteinurie < 1 g/Tag: < 130/80 mmHg
 - bei Proteinurie > 1 g/Tag: < 125/75 mmHg
- Eiweißausscheidung
 - Senkung der Proteinurie soweit wie möglich, mindestens < 1 g/Tag
- Nikotinkarenz
- Anämie
 - Behandlung einer normochromen Anämie mit EPO: Ziel-Hämoglobin 11–12 g/dl
- Calcium-Phosphat-Haushalt
 - Suffiziente Behandlung eines renalen Hyperparathyreoidismus, Vermeidung eines hohen Calcium-Phosphat-Produkts

Zentrale Medikamente sind die ACE-Hemmer und die AT₁-Blocker, da diese durch Dilatation der Vasa efferentia zu einem verminderten Filtrationsdruck und damit zu einer Reduktion der Proteinurie führen. Der Erfolg der Therapie kann anhand des Verlaufs der Proteinurie innerhalb von 8–12 Wochen abgeschätzt werden.

31.3 Weitere renal bedingte Herzerkrankungen

31.3.1 Klappenitien

Die Inzidenz und Prävalenz erworbener Klappenitien ist bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz deutlich gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Bei 55% der dialysepflichtigen Patienten findet sich eine ausgeprägte Aortensklerose, die Prävalenz einer relevanten Aortenstenose beträgt ca. 10%. In manchen Fällen kann es zu einer raschen Verschlechterung der Stenose in weniger als 6 Monaten kommen, die zu einer operativen Sanierung zwingt. Kalzifizierungen der Mitralklappe finden sich in der Allgemeinbevölkerung bei ca. 10%, bei chronisch Niereninsuffizienten bei 16% und bei Dialysepatienten bei 39%. Die Prävalenz einer Mitralsuffizienz wird mit 11%, die der Mitralsstenose mit 5% angegeben. Pathogenetisch wichtige Punkte in diesem Zusammenhang scheinen Alter, Dauer der Dialyse, erhöhte Phosphatwerte, erhöhte Parathormonwerte und ein hohes Kalzium-Phosphat-Produkt zu sein.

31.3.2 Urämische Perikarditis

Eine häufige und ernste Komplikation bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist die urämische Perikarditis. Vor Einführung der Hämodialysebehandlung trat eine urämische Perikarditis bei 10–50% der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf, inzwischen ist sie deutlich seltener geworden (2–21%). Die Patienten klagen häufig über Thoraxschmerzen, in der Auskultation lässt sich in den frühen Stadien ein Perikardreiben hören. Zudem bestehen uncharakteristische Entzündungszeichen wie Fieber und Leukozytose. Meist besteht ein hämorrhagischer fibrinreicher Erguss. Die Therapie besteht in der konsequenten Dialysebehandlung, wobei die Gefahr einer Herzbeutel tamponade bedacht werden muss. Eine Antikoagulation mit Heparin muss daher strikt unterbleiben.

Literatur

- Damman K, van Deursen VM, Navis G et al. (2009) Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53: 582–588
- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395–1407
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. (1995) The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 5: 2024–2031
- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296–1305
- Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V et al. (1997) Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression. *Transplantation* 63: 664–668
- Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al. (2001) Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 249: 519–526
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. (2001) Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 134: 629–636
- Muntner P, He J, Hamm L et al. (2002) Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 13: 745–753
- National Kidney Foundation (2002) K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:suppl 1: S1–266
- Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, Bedogni F (2001) Extracorporeal ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure. *Cardiology* 96: 155–168
- Ronco C, Haapio M, House AA (2008) Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52: 1527–1539
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154–2169
- Wanner C, Krane V, Marz W et al. (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238–248

Herz und Sport

H. ten Freyhaus, S. Rosenkranz

32.1 Plötzlicher Herztod bei Sportlern – 565

32.1.1 Junge Sportler (unter 35 Jahre) – 565

32.1.2 Ältere Sportler (über 35 Jahre) – 567

32.2 Myokardiale Veränderungen bei Sportlern (»Sportherz«) – 567

32.2.1 EKG-Veränderungen – 567

32.2.2 Morphologische Veränderungen – 567

32.2.3 Klinische Unterscheidung zwischen adaptiver und maladaptiver Hypertrophie – 568

32.2.4 Langzeitfolgen des Sportherzens – 569

32.3 Screening von Sportlern vor Teilnahme am Leistungssport – 569

32.3.1 Nutzen – 569

32.3.2 Empfehlungen – 570

32.4 Sport bei kardiovaskulären Erkrankungen – 570

32.4.1 Gesundheitssport vs. Wettkampfsport – 570

32.4.2 Spezielle Empfehlungen entsprechend der Grunderkrankung – 571

Literatur – 576



Die Studienlage spricht eindeutig für positive Effekte körperlicher Aktivität in der Primär- und Sekundärprävention vieler Erkrankungen. Regelmäßiges Training kann die Inzidenz koronarer Ereignisse senken, potenziell das Auftreten einer KHK verhindern, und auch bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung wurden benefizielle Effekte beschrieben. Auf der anderen Seite stellt extreme körperliche Belastung einen Triggerfaktor des plötzlichen Herztods bei entsprechend prädisponierten Individuen dar. Aus diesem Grund ist vor Aufnahme sportlicher Aktivitäten eine kardiologische Screeninguntersuchung zu empfehlen. Hier stellen insbesondere junge Sportler eine große diagnostische Herausforderung dar, da durch körperliches Training Veränderungen der kardialen Physiologie, Struktur und des Herzrhythmus mit konsekutiven Veränderungen in EKG und Echokardiographie (das sog. Sportherz) auftreten können. Derartige Veränderungen können sportbedingt sein, sollten jedoch nie ohne Weiteres als »Sportherz« interpretiert werden, sondern immer differenzialdiagnostische Überlegungen nach sich ziehen. Bei unauffälliger Screeninguntersuchung und geringem Risiko für das Auftreten belastungsinduzierter Komplikationen kann in der Regel auch bei Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung die sportliche Betätigung empfohlen werden. Allerdings muss diese Entscheidung individualisiert erfolgen.

32.1 Plötzlicher Herztod bei Sportlern

Die Studienlage spricht eindeutig für benefizielle Effekte von körperlicher Aktivität in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Bewegungsmangel, der bei >80% aller Menschen über 30 Jahre vorliegt, stellt einen anerkannten unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Insulinresistenz dar. Regelmäßige körperliche Aktivität kann die Inzidenz koronarer Ereignisse senken und potenziell das Auftreten der KHK verhindern oder zumindest verlangsamen. Das koronare Risiko regelmäßig körperlich Aktiver ist um bis zu 50% vermindert. Auf der anderen Seite scheint extreme körperliche Belastung einen Triggerfaktor des plötzlichen Herztods bei entsprechend prädisponierten Indi-

viduen darzustellen, da mehr als 80% der plötzlichen Herztode während oder unmittelbar nach Belastung auftreten (Firoozi et al. 2003). Das Risiko ist durch extreme körperliche Belastung um etwa das 2,8-Fache erhöht (Maron u. Pelliccia 2006). Die Häufigkeit des plötzlichen Herztods bei Menschen unter 35 Jahre ist relativ gering; die Inzidenz beträgt in der Altersgruppe zwischen 12 und 35 Jahren 0,5–2/100.000 pro Jahr (Bille et al. 2006). Im Alter über 35 Jahre steigt das Risiko aufgrund der höheren Prävalenz der KHK auf bis zu ca. 1:50.000 pro Jahr an.

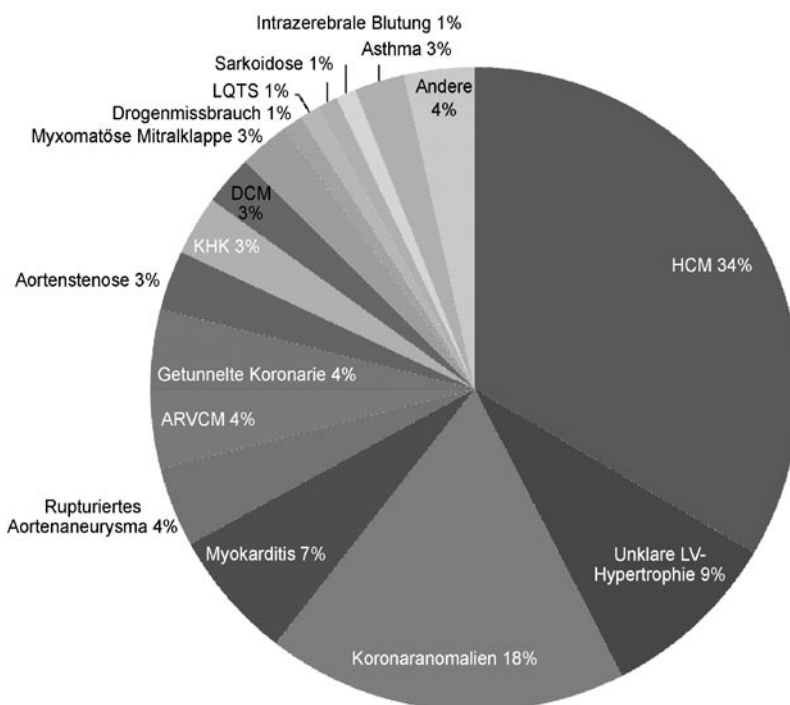
32.1.1 Junge Sportler (unter 35 Jahre)

Bei ca. 90% der Todesfälle lässt sich eine zugrunde liegende kardiale Erkrankung feststellen (Bille et al. 2006). Ursächlich dominieren bei Untersuchungen in den USA die HCM, andere Formen der LVH und Koronaranomalien (■ Abb. 32.1; Maron 2003). Die HCM stellt mit einer Inzidenz von 1:500 Personen in der Allgemeinbevölkerung eine relativ häufige Erkrankung dar. Der linke Ventrikel ist bei asymmetrischer Hypertrophie nicht dilatiert und birgt v. a. bei körperlicher Belastung die Gefahr des Auftretens ventrikulärer Tachyarrhythmien mit potenziell letalem Ausgang. Histomorphologisch liegt eine desorganisierte myokardiale Architektur mit reaktiver Narbenbildung aufgrund mikrovaskulärer Anomalien vor. Interessanterweise wird in Autopsiestudien in fast 10% der Todesfälle eine ausgeprägte LVH gefunden, die zwar nicht die formalen Kriterien zur Diagnosestellung einer HCM erlaubt, jedoch eine milde Form der HCM darstellen könnte (Maron 2003). Bei Patienten mit HCM ist das Oberflächen-EKG in 75–95% der Fälle pathologisch. Allerdings sind die Veränderungen nicht spezifisch, sodass bei entsprechender Anamnese die Indikation zur Echokardiographie großzügig gestellt werden sollte. Hier zeigt sich in der Regel eine asymmetrische Septumhypertrophie.

☛ Eine Septumdicke über 30 mm ist bereits mit einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztods assoziiert.

In der Ergometrie weisen ca. 25% der Patienten einen fehlenden Blutdruckanstieg unter Belastung auf. Zur Prophylaxe des plötzlichen Herztods ist bei Hochrisikopatienten die Implantation eines AICD zu erwägen.

■ **Abb. 32.1.** Nichttraumatische Todesursachen junger Leistungssportler (unter 35 Jahre) in den USA. *ARVCM* arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, *DCM* dilatative Kardiomyopathie, *HCM* hypertrophe Kardiomyopathie, *LQTS* Long-QT-Syndrom. (Mod. nach Maron u. Pelliccia 2006)



Zweithäufigste Ursache des plötzlichen Herztods stellen die Koronaranomalien dar. Hier liegt entweder ein abnormer Ursprung meist der linken Koronarie oder eine Anomalie des Verlaufs der Koronararterie vor. Anamnestisch angegebene, episodisch und meist belastungsabhängig auftretende Angina pectoris oder das Auftreten einer Synkope sollten auch an eine Koronaranomalie denken lassen. Mögliche symptomauslösende Mechanismen stellen ein akutes »kinking« der Koronarie am Ursprungsort oder die Kompression zwischen Aorta und Pulmonalarterienhauptstamm unter Belastung dar. Diagnostische Schwierigkeiten entstehen dadurch, dass sowohl Ruhe-EKG als auch Belastungs-EKG meist keine Veränderungen zeigen. Bei der Ergometrie kann die Rate falsch-negativer Ergebnisse jedoch durch Wählen der maximalen Belastungsstufe nach metabolischer bzw. kardiopulmonaler Ausbelastung (und nicht nach Normvorgaben) verringert werden. Zur Diagnosestellung können TTE und TEE, MRT und die konventionelle Koronarangiographie zum Einsatz kommen.

- Die Diagnose muss korrekt gestellt werden, da in der Regel eine chirurgische Intervention zur Korrektur der Anomalie möglich ist.

Zu den selteneren Ursachen des plötzlichen Herztods bei jungen Sportlern zählen die Myokarditis, das Marfan-Syndrom, valvuläre Störungen, die ARVCM und die vorzeitige Atherosklerose. Die letzteren beiden Auslöser sind möglicherweise unterdiagnostiziert. In einer prospektiven Studie in der Veneto-Region in Italien stellten sie die beiden häufigsten Ursachen des plötzlichen Herztods dar (Corrado et al. 2006). Die Patienten in dieser Studie waren allerdings älter als in den US-amerikanischen Studien (im Mittel 23 vs. 16 Jahre), zudem wird ein genetischer Faktor für die ARVCM in der Population der Veneto-Region diskutiert. Bei der ARVCM sind die morphologischen Veränderungen in der Regel auf den rechten Ventrikel beschränkt; es liegt meist keine Kardiomegalie vor. Dies, gemeinsam mit der erst 1988 erfolgten Beschreibung des Krankheitsbilds, mag dazu geführt haben, dass

die ARVCM in Autopsiestudien unterdiagnostiziert ist. Darüber hinaus sollte die vorzeitige Atherosklerose beim Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren auch bei jungen Sportlern als potenziell bedrohliche Erkrankung berücksichtigt werden.

Eine normale kardiale Morphologie lässt sich in der Autopsie lediglich bei ca. 2% der an plötzlichem Herztod verstorbenen Sportler unter 35 Jahre finden. Mögliche Ursachen dieser Todesfälle können Ionenkanalkrankheiten wie Brugada- und Long-QT-Syndrom, das WPW-Syndrom, koronare Vasospasmen, strukturelle Anomalien des Reizleitungssystems oder eine catecholaminsensitive ventrikuläre Tachykardie aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt sein (Maron 2003). In einigen Fällen wird als einzige Anomalie ein intramuraler, getunnelter Verlauf einer Koronarie, in der Regel kurzer Abschnitte des RIVA, gefunden. Diese Veränderung kann unter körperlicher Belastung große Bedeutung erlangen und zum Auftreten von Ischämien bzw. Arrhythmien führen. Doping, Nahrungsergänzungsmittel oder Drogen werden in den Medien oft als Hauptursache des plötzlichen Herztods bei Leistungssportlern diskutiert, machen in Studien jedoch nur etwa 1% der nichttraumatischen Ursachen aus (Maron 2003).

- Traumatische Ursachen des plötzlichen Herztods ohne Vorliegen einer kardiovaskulären Grunderkrankung, meist im Sinne einer Commotio cordis, stellen eine wichtige Ursache des plötzlichen Herztods dar.

Der Auslöser ist ein stumpfes Thoraxtrauma, das in der Regel als unbedeutend und nicht unüblich im Rahmen der betriebenen Sportart empfunden wird. Beispiele sind eine Kollision zwischen Spielern, ein Trauma durch Basketbälle, Baseballs oder Eishockeypucks. Das Trauma führt zum Auftreten von Kammerflimmern mit in der Regel letalem Ausgang. Die Überlebenschance beträgt in solchen Fällen lediglich 15%, wenn rasch Wiederbelebungsmaßnahmen mit Defibrillation ergriffen wurden. Nach Erkenntnissen aus einem Schweinemodell muss der

32.2 · Myokardiale Veränderungen bei Sportlern (»Sportherz«)

Schlag zur Auslösung von Kammerflimmern genau über dem Herzen und exakt in der vulnerablen Phase, im aufsteigenden Anteil der T-Welle, erfolgen. Betroffen sind meist Kinder (im Mittel 13 Jahre), wahrscheinlich aufgrund der höheren Compliance ihrer Brustwand im Vergleich zu Erwachsenen, die die Fortleitung der Stoßenergie auf das Myokard vereinfacht. Zur Prophylaxe werden Veränderungen der Sportgeräte und Schutzkleidung vorgeschlagen; ein weiteres wesentliches Instrument kann die Ausrüstung von Sportstätten mit automatischen externen Defibrillatoren (AED) darstellen.

32.1.2 Ältere Sportler (über 35 Jahre)

Die KHK stellt die Hauptursache des plötzlichen Herztods in dieser Altersgruppe dar, weitere Faktoren sind Kardiomyopathien und Klappendysfunktionen. Bei der Autopsie wird in der Regel eine schwere, diffuse koronare Zwei- oder Dreifäßerkrankung mit kritischen Stenosen ($\geq 75\%$ des Gefäßdurchmessers), häufig assoziiert mit einer akuten Koronarthrombose, gefunden. Das Myokard zeigt Zeichen der Ischämie, des akuten Infarkts oder eine Myokardnarbe als Zeichen eines abgelaufenen Infarkts. Auslöser des plötzlichen Herztods unter Belastung ist in der Regel Kammerflimmern, bedingt durch eine myokardiale Narbe und/oder einen akuten Myokardinfarkt. Die meisten Todesfälle treten bei Ausdauersportarten wie Jogging und Langstreckenlauf, aber auch bei Fußball, Tennis und Squash auf. In 2 Studien war das Risiko des plötzlichen Herztods während des Sports (Jogging bzw. starke körperliche Aktivität) 7- bzw. 14-fach erhöht. Vor allem Personen, die nicht regelmäßig Sport treiben, sind gefährdet. Im Gegensatz dazu vermindert regelmäßige körperliche Aktivität das kardiovaskuläre Risiko. So sank die Inzidenz des plötzlichen Herztods (in Ruhe und bei körperlicher Belastung) mit steigender körperlicher Aktivität von 18:1.000.000 Probandenstunden auf 5:1.000.000 in der zuletzt angeführten Studie. Das Risiko eines Myokardinfarkts korreliert ebenfalls invers mit dem Ausmaß körperlicher Aktivität, am ehesten aufgrund einer plaque- und elektromechanischen Stabilisierung des Myokards. Somit sollte bei älteren Sportlern eine genaue Anamnese hinsichtlich der KHK erhoben werden, bei begründetem Verdacht ist eine Ergometrie sinnvoll.

- Sportliche Aktivitäten sollten mit geringer Intensität begonnen und nur langsam intensiviert werden. Zudem sollten Sportler in dieser Altersgruppe auf Warnsymptome der KHK (Angina pectoris, Palpitationen, Synkope etc.) hingewiesen werden.

32.2 Myokardiale Veränderungen bei Sportlern (»Sportherz«)

Um Personen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten des plötzlichen Herztods zu identifizieren, ist eine differenzielle Diagnostik erforderlich. Junge Sportler stellen eine große diagnostische Herausforderung dar, da durch körperliches Training Veränderungen der kardialen Physiologie, Struktur und des Herzrhythmus mit konsekutiven Veränderungen in EKG und Echokardiographie auftreten können, die pathologischen Veränderungen ähneln.

❗ Cave

Es ist möglich, dass auch ohne Vorhandensein von Symptomen unerwarteterweise eine kardiologische Grunderkrankung vorliegt.

32.2.1 EKG-Veränderungen

Körperliches Training kann vor allem bei männlichen Sportlern ausgeprägte EKG-Veränderungen hervorrufen. Diese müssen von pathologischen Zuständen abgegrenzt werden, was im Einzelfall schwierig sein kann. Häufig liegen Sinusbradykardien (bis $< 40/\text{min}$) und AV-Blockierungen (Typ 1 bei 35% der Sportler, Typ 2 Wenkebach in 10%) vor, die auf körperliche Belastung ansprechen, was ihren funktionellen Charakter beweist. Ein inkompletter Rechtsschenkelblock (35-50% der Sportler) ist bedingt durch eine Vergrößerung des rechten Ventrikels und bedarf bei unauffälliger Anamnese (auch der Familie!) und normaler körperlicher Untersuchung keiner weiteren Abklärung. Ebenfalls häufig ist das isolierte Vorliegen einer vergrößerten QRS-Amplitude (Sokolow-Lyon-Index, Cornell-Kriterien), ohne weitere Hypertrophiezeichen (z. B. atriale Vergrößerung, Linksachsen-deviation). Frühe Repolarisationen v. a. in V3-V4 sind ebenfalls oft nachweisbar (50-80% der Sportler). Bei Kaukasiern dominiert ein konkav erhöhtes ST-Segment mit hoher und spitzer T-Welle, während unter afrikanischen/jamaikanischen Sportlern eher ein konvex erhöhtes ST-Segment mit negativer T-Welle typisch ist. Die Ausprägung der frühen Repolarisation wird charakteristischerweise durch die Herzfrequenz gesteuert (Sinustachykardie \rightarrow Verminderung/Verschwinden, Bradykardie \rightarrow stärkere Hebung). Im Einzelfall kann eine pharmakologische Testung erforderlich sein, um z. B. ein Brugada-Syndrom auszuschließen.

Im Gegensatz zu den genannten EKG-Veränderungen bedürfen die folgenden Anomalien in jedem Fall einer weiteren kardiologischen Abklärung, da sie unter Sportlern sehr selten sind (Vorliegen bei $< 5\%$): T-Negativierungen (im Gegensatz zu früheren Empfehlungen! Vorliegen bei kaukasischen Sportlern in nur 2,3-4,4%), ST-Streckensenkungen, pathologische Q-Zacken, atriale Vergrößerungen, Linksachsenverlagerung/linksanteriorer Hemiblock bzw. Rechtsachsenverlagerung/linksposteriorer Hemiblock, rechtsventrikuläre Hypertrophiezeichen, ventrikuläre Präexzitation, kompletter Schenkelblock, QRS > 110 ms ohne Schenkelblock, verkürztes/verlängertes QT-Intervall, Brugada-ähnliche frühe Repolarisation (Corrado et al. 2010).

- Insgesamt ist das EKG bei etwa 40% der trainierten Athleten verändert, ohne dass eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt (▣ Tab. 32.1).

32.2.2 Morphologische Veränderungen

Abgesehen von Veränderungen des Herzrhythmus kann regelmäßiges Training zu morphologischen Veränderungen im Sinne einer kompensatorischen Steigerung von kardialer Muskelmasse und Volumen sowie homogener links- und rechtsventrikulärer Hypertrophie führen. Diese »physiologische« Hypertrophie wird als benigne Anpassung an systematisches Training ohne negative kardiovaskuläre Auswirkungen interpretiert. In jedem Fall ist die (systolische und diastolische) Funktion erhalten (Maron 2003). Die Inzidenz dieses »Sportherzens« ist geringer als populärwis-

Tab. 32.1. EKG-Veränderungen bei mit dem plötzlichen Herztod assoziierten Erkrankungen. (Nach Firoozi et al. 2003)

Diagnose	EKG-Veränderungen
HCM	Pathologische Q-Zacken ST-Strecken-Senkungen Negative T-Wellen >0,2mV Linkstyp
ARVCM	Negative T-Wellen präkordial Ventrikuläre Extrasystolen mit Linksschenkelblockbild QS in V1–3 QRS-Verbreiterung in V1–3 ε-Wellen
WPW-Syndrom	Kurzes PQ-Intervall δ-Welle
Long-QT-Syndrom	Verlängerte frequenzkorrigierte QT-Zeit U-Wellen Repolarisationsstörungen
Brugada-Syndrom	(Inkompletter) Rechtsschenkelblock und ST-Strecken-Hebungen in V1–3

HCM hypertrophe Kardiomyopathie, ARVCM arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, WPW Wolff-Parkinson-White.

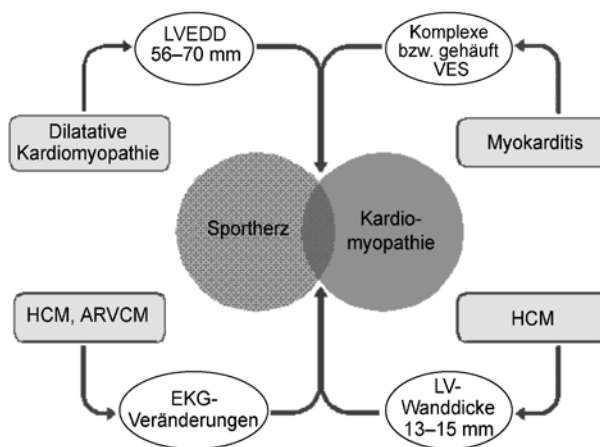


Abb. 32.2. Grauzone zwischen Sportherz und Kardiomyopathien. Gezeigt sind die diagnostischen Kriterien, die sowohl mit sportbedingten Anpassungserscheinungen im Rahmen eines Sportherzens als auch mit einem pathologischen Zustand vereinbar sind. LVEDD linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, VES ventrikuläre Extrasystolen, HCM hypertrophe Kardiomyopathie, ARVCM arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. (Nach Maron 2003)

senschaftlich angenommen; sein Auftreten stellt auch bei Hochleistungssportlern keine zwingende Anpassung an langjähriges Training dar. Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, die eine sportbedingte kardiale Hypertrophie auslösen können. Zu diesen gehören u. a. genetische Komponenten. So korreliert der ACE-Genotyp DD positiv mit der Myokarddicke bei Sportlern. Zudem wurde gezeigt, dass körperliches Training die Expression verschiedener Gene (z. B. des NO-Signalwegs) verändert. Die Signalwege, über die eine physiologische, durch körperliche Belastung induzierte, »adaptive« Hypertrophie ausgelöst wird, scheinen sich deutlich von der pathologischen »maladaptiven« Hypertrophie (mit der Konsequenz einer diastolischen/systolischen Herzinsuffizienz) zu unterscheiden. So scheint die p110α-Isoform der Phosphoinositol-3-Kinase ausschließlich für die physiologische Hypertrophie relevant zu sein, während der transkriptionelle Repressor Nabl1 im Gegensatz dazu als spezifischer negativer Regulator der pathologischen Hypertrophie beschrieben wurde. Hämodynamische Faktoren wie eine vermehrte diastolische Füllung des linken Ventrikels und Veränderungen durch die Ruhebradykardie sind ebenfalls für die Genese der physiologischen Hypertrophie von Bedeutung. Das Auftreten eines »Sportherzens« ist nicht spezifisch für bestimmte Sportarten oder Belastungen.

! Cave

Auswirkungen von Doping (v. a. anabole Steroide und Wachstumshormon) sind in Einzelfällen zu berücksichtigen.

32.2.3 Klinische Unterscheidung zwischen adaptiver und maladaptiver Hypertrophie

Entscheidend ist die klinische Unterscheidung zwischen physiologischen Veränderungen und einer pathologischen Hypertrophie bzw. Dilatation. Eine Herzvergrößerung bei einem Sportler sollte nie ohne Weiteres als »Sportherz« interpretiert werden, sondern immer differenzialdiagnostische Überlegungen nach sich ziehen.

Hier kommen als mögliche kardiale Erkrankungen insbesondere die HCM, die DCM oder die ARVCM in Betracht. Das diagnostische Dilemma entsteht, wenn die echokardiographisch bestimmten Parameter außerhalb der gängigen Grenzwerte (LVEDD >60 mm, LV-Wanddicke >12 mm) liegen. Derartige Veränderungen können bei Hochleistungssportlern eine Grauzone darstellen, in der sich extreme Ausprägungen eines Sportherzens und milde Formen einer HCM bzw. DCM überlappen (Abb. 32.2; Maron 2003). In verschiedenen Studien wurde die Häufigkeit derartiger Veränderungen bei Hochleistungssportlern mit 14% für die linksventrikuläre Dilatation (>60 mm), 2% für eine milde LV-Hypertrophie über 12 mm hinaus (13–15 mm) und 20% für eine linksatriale Dilatation (über 40 mm) beziffert (für echokardiographische Grenzwerte des Sportherzens Tab. 32.2).

Tab. 32.2. Echokardiographische Grenzwerte des Sportherzens. (Nach Kindermann 2000)

	Männer	Frauen
LVEDD [mm]	63 (–67)	60 (–63)
LA [mm]	45 (–48)	45
Herzvolumen [ml/kgKg]	20	19
Herzgewicht [g/kgKg]	7,5	7
LV-Wanddicken [mm]	13	12
LV-Muskelmasse [g/m²KOF]	170	130
Mitralis-Septumabstand [mm]	7–8	7–8
»Fractional shortening« [%]	>(22–)27	>(22–)27
Hypertrophieindex [%]	<48–50	<45–48

LVEDD linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LA linkes Atrium, LV linker Ventrikel.

Differenzierung einer physiologischen linksventrikulären Hypertrophie von einer hypertrophen Kardiomyopathie. EKG-Veränderungen wie Q-Zacken, Linkstyp, ST-Strecken-Senkungen und T-Negativierungen sollten an eine HCM denken lassen. Insbesondere echokardiographische Charakteristika sind bei der wichtigen Differenzialdiagnose hilfreich. So liegt bei HCM in der Regel eine lokalisierte Hypertrophie mit verringerter Ventrikelgröße und eingeschränkter diastolischer Funktion vor. Sportbedingte Veränderungen sind demgegenüber nicht segmental, die Ventrikel normal groß oder vergrößert und zeigen eine normale diastolische Funktion. »Strain rate imaging« scheint ein gutes Instrument zur Identifizierung einer pathologischen Hypertrophie zu sein, bei der eine signifikante Strain-Verminderung vorliegt. Auch leistungsphysiologische Parameter wie die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) können differenzialdiagnostisch herangezogen werden. Bei Sportlern sollten derartige Parameter im Vergleich zu untrainierten Individuen supraphysiologisch sein, während die VO_{2max} beim Vorliegen einer HCM in der Regel unabhängig vom Grad der LVH vermindert ist (Sharma et al. 2000).

- In Zweifelsfällen kann zur Unterscheidung zwischen adaptiver und maladaptiver Hypertrophie der repetitive Einsatz bildgebender Verfahren (Echokardiographie, MRT) nach kurzfristigem Pausieren des Leistungssports für etwa 3 Monate hilfreich sein, in der beim »Sporthetz« eine Reduktion der Herzmuskelmasse nachweisbar sein sollte (Maron u. Pelliccia 2006).

Kostenintensive Gentests zum Nachweis von HCM-assoziierten Genen sind möglich, die Interpretation ist in Fällen ohne phänotypische morphologische Veränderungen jedoch schwierig. In Grenzfällen, bei denen beispielsweise EKG-Veränderungen vorliegen, die typisch für eine HCM sind, die umfassende Diagnostik und Familienanamnese jedoch unauffällig ist, sollten engmaschige kardiologische Kontrolluntersuchungen erfolgen (Pelliccia et al. 2005).

Differenzierung einer »physiologischen« Dilatation von einer dilatativen Kardiomyopathie. Im Fall sportbedingter kardialer Veränderungen mit (moderater) ventrikulärer Dilatation ist die systolische Funktion meist normal. Allerdings kann die EF (bzw. das »fractional shortening«) unter Ruhebedingungen aufgrund der hohen enddiastolischen Füllung grenzwertig niedrig sein. In diesen Fällen muss jedoch unter Belastung immer eine Normalisierung eintreten. Weitere Hinweise auf das Vorliegen einer DCM sind das Vorhandensein von Symptomen (z. B. Flüssigkeitsretention, Synkope, Palpitationen, positive Familienanamnese) oder ein pathologischer Belastungstest.

Sollte mithilfe der genannten diagnostischen Maßnahmen kein eindeutiger Ausschluss pathologischer Veränderungen möglich sein, sind weitere Schritte wie Langzeit-EKG, Ergometrie und ggf. MRT zu erwägen.

ⓘ Cave

Insbesondere bei der ARVCM ist eine echokardiographische Diagnose in der Regel nicht sicher möglich; hier bleibt die MRT die Methode der Wahl.

32.2.4 Langzeitfolgen des Sporthertzens

Die beschriebenen extremen morphologischen Veränderungen bei einem Teil der Leistungssportler haben zu Überlegungen ge-

führt, ob möglicherweise schädliche Langzeitfolgen des Sporthertzens bestehen. So ist eine Myokardhypertrophie bzw. Dilatation nach Beendigung der sportlichen Karriere nicht in allen Fällen reversibel. In einer echokardiographischen Studie wurde bei 20% ehemaliger Leistungssportler 5 Jahre nach Beendigung der Laufbahn eine fortbestehende biventrikuläre Dilatation beschrieben. Allerdings kam es bei allen Athleten zu einer Normalisierung der LV-Wanddicke. Besonders zu betonen ist, dass kein ehemaliger Sportler in dieser Studie innerhalb des Beobachtungszeitraums kardial symptomatisch wurde oder eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit aufwies. Derzeit liegen keine definitiven Hinweise auf ein langfristiges Gefährdungspotenzial des Sporthertzens vor. Allerdings kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass extreme dilatative oder hypertrophe Veränderungen schließlich doch negative kardiovaskuläre Auswirkungen haben können (Maron u. Pelliccia 2006).

32.3 Screening von Sportlern vor Teilnahme am Leistungssport

- Die rechtzeitige Identifikation von Sportlern mit kardiovaskulären Grunderkrankungen, die – getriggert durch körperliche Belastung – einen plötzlichen Herztod erleiden können, ist zur Vermeidung sportassoziierter plötzlicher Todesfälle von enormer Bedeutung.

Daher ist vor Aufnahme von Leistungssport eine kardiologische Screeninguntersuchung zu empfehlen. Über die Beratung und ggf. den Ausschluss vom Sport hinaus hat die Bedeutung, asymptotische Patienten mit z. B. einer HCM oder einem Brugada-Syndrom zu identifizieren, durch die Möglichkeit, als primärpräventive Maßnahme einen AICD zu implantieren, noch deutlich zugenommen (Maron 2003).

32.3.1 Nutzen

In Italien wurde bereits 1982 landesweit ein Screeningprogramm von Sportlern vor Teilnahme am Leistungssport eingeführt. Dieses Programm schließt die Durchführung von Anamnese, körperlicher Untersuchung und 12-Kanal-EKG ein. In einer großen Studie in der Veneto-Region Italiens konnte gezeigt werden, dass die jährliche Inzidenz des plötzlichen Herztods am Ende des Studienzeitraums um 89% gegenüber der Zeit vor dem landesweiten Screening gesenkt wurde. Hauptursache war die geringere Rate an durch Kardiomyopathien bedingten Todesfällen. Das systematische Screening führte zum Ausschluss von 2% der untersuchten Sportler. Es konnte gezeigt werden, dass keiner der plötzlichen Herztode in der Kontrollgruppe ein durch das Screening disqualifizierter Athlet war; dies zeigt die gute Langzeitprognose nach Ausschluss vom Leistungssport. In 7% der Fälle waren zusätzliche diagnostische Maßnahmen erforderlich (meist eine Echokardiographie; Corrado et al. 2006). Die Kosten des Standardscreenings werden mit etwa EUR 30 beziffert. Um die Effektivität des Screenings aus Anamnese, Untersuchung und EKG bezüglich der Detektion einer HCM zu analysieren, wurde bei über 4400 Patienten zusätzlich im weiteren Verlauf eine Echokardiographie durchgeführt. Durch diese zusätzliche Maßnahme konnte jedoch kein weiterer Fall einer HCM detektiert werden, sodass die routinemäßige Durchführung einer Echokardiogra-

phie zur Identifikation junger Athleten mit HCM nicht erforderlich zu sein scheint. Diese Studien belegen, dass die Inzidenz des plötzlichen Herztods bei Leistungssportlern durch ein systematisches Screening eindrucksvoll gesenkt werden kann.

32.3.2 Empfehlungen

Die **36th Bethesda Conference** des **American College of Cardiology** (ACC; Maron u. Zipes 2005) und die **European Society of Cardiology** (ESC; Pelliccia et al. 2005) haben Konsensuspapiere zur Durchführung eines kardiologischen Screenings herausgegeben, die v. a. auf Amateurathleten fokussieren. Insgesamt sind die Empfehlungen der ESC deutlich konservativer, insbesondere hinsichtlich von asymptomatischen Athleten ohne klinische Auffälligkeiten, die jedoch einen positiven Gentest z. B. für eine HCM haben. Nach den Lausanne-Empfehlungen der ESC sollten im Rahmen des kardiologischen Screenings bei Sportlern initial die Erhebung einer ausführlichen Anamnese und des körperlichen Befunds sowie die Durchführung eines 12-Kanal-EKG als effektives und kostengünstiges Verfahren erfolgen. Anamnestisch ist die Angabe von Symptomen wie Synkopen (belastungsabhängig, assoziiert mit Palpitationen oder anderen Warnzeichen), Palpitationen, Belastungsdyspnoe oder Thoraxschmerzen (belastungsabhängig, typische Angina pectoris, kardiovaskuläre Risikofaktoren) oder eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen oder plötzlichen Herztod von großer Bedeutung. Werden derartige Symptome geäußert, oder ergeben sich bei der körperlichen Untersuchung oder im EKG verdächtige Befunde, sollte der Sportler einer weiterführenden kardiologischen Diagnostik zugeführt werden. Hier sind v. a. die Echokardiographie, Belastungsuntersuchungen ggf. mit Bestimmung des VO_{2max} , bei Angabe von Synkope/Palpitationen das Langzeit-EKG und die Kipptischuntersuchung sowie ggf. die Verwendung von Event-Rekordern von Bedeutung. Screeningprotokolle für Eliteathleten (z. B. Radsportler der International Cycling Union oder Teilnehmer der Fußballweltmeisterschaft) enthalten üblicherweise bereits routinemäßig eine Echokardiographie.

32.4 Sport bei kardiovaskulären Erkrankungen

32.4.1 Gesundheitssport vs. Wettkampfsport

Hinsichtlich der Empfehlungen zur sportlichen Aktivität muss bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen grundsätzlich zwischen Gesundheitssport mit präventivem Ansatz und der

Teilnahme an leistungsorientiertem Wettkampfsport mit entsprechend höherer körperlicher Belastung durch regelmäßiges, bis an die Grenze der Leistungsfähigkeit reichendes Training und zusätzlichem, durch die Wettkampfsituation bedingten emotionalen Stress unterschieden werden.

Gesundheitssport. Sportliche Aktivitäten sollten nur von Patienten mit stabilen kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt werden. Diese Patienten sollten allerdings ebenso wie Individuen ohne manifeste kardiale Erkrankung, jedoch ausgeprägtem Risikoprofil, zu sportlicher Aktivität ermutigt werden, während Patienten mit instabilen kardialen Erkrankungen von sportlicher Betätigung abzuraten ist. Im Rahmen des Gesundheitssports sind Sportarten mit primär dynamischer Beanspruchung großer Muskelgruppen zu bevorzugen, v. a. aerobe Ausdauersportarten wie Jogging, Radfahren, Skilanglauf, Rudern und Skaten, Walking und Wandern. Regelmäßiges Krafttraining kann jedoch ebenfalls sinnvoll sein, z. B. um orthopädischen Beschwerden und osteoporotischen Veränderungen vorzubeugen (zur Einteilung einzelner Sportarten gemäß der dynamischen bzw. der statischen Belastungskomponente ■ Tab.32.3). Insbesondere für Herzpatienten wird bei statischen Belastungen eine eher hohe Wiederholungszahl (15–25) mit höchstens 50% der Maximalkraft empfohlen (Kindermann et al. 2003). Für die Empfehlung einer bestimmten Sportart müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Wichtig sind z. B. persönliche Vorlieben und Erfahrungen (z. B. Mannschafts- oder Einzelsportart), Vorerkrankungen und Medikamente (z. B. Marcumarisierung mit Unmöglichkeit von Kontaktsportarten). In den gängigen Empfehlungen wird ein etwa 30- bis 60-minütiges Training 3- bis 5-mal/Woche empfohlen. Häufigeres Training geht mit einer höheren Verletzungsrate einher und ist aus gesundheitlicher Sicht kaum effektiver. Die Intensitätsempfehlung richtet sich nach der maximalen Herzfrequenz und wird mit 65–90% (bzw. 55% bei absolut untrainierten Personen) angegeben. Ein im Alltagsgebrauch praktikablerer Parameter bietet sich mit der Selbstbeobachtung durch den »talk test« an. Eine Unterhaltung in kurzen Sätzen sollte auch unter Belastung ohne Hechelatmung möglich sein.

Wettkampfsport. Ob und in welchem Ausmaß Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen Sport treiben können, hängt von dem Stadium bzw. dem Schweregrad der Herzerkrankung sowie von der im Rahmen bestimmter Sportarten zu erwartenden Belastung ab. In den ■ Tab.32.4–32.11 werden die weit verbreitete Einteilung verschiedener Sportarten in 3 verschiedene Grade dynamischer bzw. statischer Belastung und die ESC-Empfehlungen

■ **Tab. 32.3.** Einteilung verschiedener Sportarten gemäß der dynamischen bzw. der statischen Belastungskomponente. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

	A. Niedrig dynamisch	B. Moderat dynamisch	C. Hochdynamisch
1. Niedrig statisch	Bowling, Cricket, Golf, Billard	Tischtennis, Fechten, Tennis (Doppel), Volleyball, Softball	Badminton, Marathon, Skilanglauf (klassisch), Squash
2. Moderat statisch	Autorennen ^{a,b} , Tauchen ^b , Reiten ^{a,b} , Gymnastik ^a , Judo ^a , Segeln, Bogenschießen	Eislaufen ^a , Laufen (Sprint), Lacrosse ^a , Leichtathletik (Sprungdisziplinen)	Basketball ^a , Biathlon, Eis-/Feldhockey ^a , Fußball ^a , Skilanglauf (Skating), Schwimmen ^p , Tennis (Einzel), Handball ^a , Rugby ^a
3. Hoch statisch	Leichtathletik (Wurfdisziplinen), Klettern ^{a,b} , Wasserski ^{a,b} , Gewichtheben ^a , Windsurfen ^{a,b}	Bodybuilding ^a , Skiabfahrtslauf ^{a,b} , Snowboarding ^{a,b}	Boxen ^a , Kanu-/Kajakfahren, Radsport ^{a,b} , Zehnkampf, Eisschnelllauf, Triathlon ^{a,b} , Rudern

^a Verletzungsfahrer durch Kollision, ^b erhöhtes Risiko im Falle einer Synkope.

32.4 · Sport bei kardiovaskulären Erkrankungen

zur Teilnahme von Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung am Wettkampfsport dargestellt. Die Empfehlungen bezüglich einzelner Sportarten beziehen sich auf die Einteilung verschiedener Sportarten in jeweils 3 Grade dynamischer bzw. statischer Belastung (■ Tab. 32.3). Jedoch soll darauf hingewiesen werden, dass die Tabellen lediglich als Anhalt dienen können und dass in jedem Einzelfall eine verantwortungsbewusste Entscheidung entsprechend der individuellen Risikokonstellation getroffen werden muss.

32.4.2 Spezielle Empfehlungen entsprechend der Grunderkrankung

Angeborene Vitien

Regelmäßige körperliche Betätigung hat auch bei Patienten mit angeborenen Vitien positive Langzeiteffekte (Pelliccia et al. 2005). Hauptsächlich aus Angst vor dem plötzlichen Herztod ist ein Großteil der betroffenen Patienten jedoch körperlich weitgehend inaktiv; dies ist häufig auch durch ein überprotektives Umfeld bedingt. Die Gefahr eines durch körperliche Belastung ausgelösten plötzlichen Herztods ist in dieser Patientengruppe jedoch sehr gering. Kontraindikationen für körperliche Betätigung liegen nur bei wenigen Erkrankungen vor, sodass den meisten Kindern mit angeborenen Vitien empfohlen werden kann, in altersgerechtem Umfang »normal« aktiv

zu sein und am Freizeitsport teilzunehmen. Die endgültige Entscheidung sollte jedoch stets erst nach einer vollständigen kardiologischen Evaluation erfolgen. Es sollten Anamnese und Untersuchungsbefund erhoben sowie ein EKG, ggf. auch ein Thoraxröntgen und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Zudem stellt die Belastungsuntersuchung ein zentrales diagnostisches Element dar. Hier sollte zumindest die anaerobe Schwelle erreicht werden. Die Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme ist häufig aufgrund von mangelnder Motivation der Kinder, sich bis zur Erschöpfung zu belasten, nicht möglich. Die Herzfrequenz eignet sich nicht als Messgröße der Ausbelastung, da viele Patienten mit angeborenen Vitien einen verminderten Herzfrequenzanstieg unter Belastung zeigen. In ■ Tab. 32.4 sind die ESC-Empfehlungen zur körperlichen Betätigung bzw. zur Teilnahme an Wettbewerbssportarten wiedergegeben.

● Insbesondere bei Kindern sind regelmäßige kardiologische Follow-up-Untersuchungen (alle 6–12 Monate) sinnvoll, da wachstumsbedingt gravierende hämodynamische Veränderungen auftreten können. Alle 2–3 Jahre sollte eine vollständige Reevaluation erfolgen (Pelliccia et al. 2005).

Es ist zu betonen, dass aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede innerhalb von Patientengruppen mit dem gleichen Vitium die Entscheidung über die Sportfähigkeit hoch individualisiert erfolgen muss.

■ Tab. 32.4. Empfehlungen der ESC für die Sportausübung bei angeborenen Vitien. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

Erkrankung	Kriterien	Empfehlung
ASD (verschlossen oder unoperiert klein) und PFO	<6 mm, >6 Mon. postop. keine PAH, keine signifikanten Arrhythmien, keine ventrikuläre Dysfunktion	alle Sportarten, Cave Tauchen bei offenem PFO, jährliches Follow-up
VSD (verschlossen oder unoperiert klein)	restriktiver Shunt (Links-Rechts-Gradient >64 mmHg) oder >6 Mon. postop., keine PAH	alle Sportarten, jährliches Follow-up
Operierter persistierender Ductus arteriosus	6 Mon. postop., keine PAH	alle Sportarten
Pulmonalstenose		
-leichtgradig	nativ oder >6 Mon. postop. wenn: Spitzengradient 30 mmHg, normaler RV, höchstens milde RV-Hypertrophie, normales EKG, keine signifikanten Arrhythmien	alle Sportarten, jährliche Kontrollen
-mittelgradig	nativ oder >6 Mon. postop. wenn: Spitzengradient <30–50 mmHg, normaler RV, höchstens milde RV-Hypertrophie, normales EKG, keine signifikanten Arrhythmien	1A und B, Follow-up alle 6 Monate
Aortenisthmusstenose	keine systemische Hypertonie, Gradient obere/untere Extremität <21 mmHg, Blutdruck <230 mm Hg unter Belastung, keine ischämietyp. EKG-Veränderungen, keine LV-Überlastung	1A, und B, 2A und B Cave Kontaktsportarten bei interponiertem Graft, Follow-up jährlich
Aortenstenose		
-leichtgradig	mittl. Gradient <21 mmHg, anamnestisch keine Synkope, Arrhythmie, Schwindel, oder Angina pectoris	alle Sportarten mit Ausnahme von 3C, jährliches Follow-up
-mittelgradig	mittl. Gradient 21–49 mmHg, anamnestisch keine Synkope, Arrhythmie, Schwindel, Angina pectoris	1A, Follow-up alle 6 Monate
Fallot-Tetralogie	allenfalls leichte RVOT-Obstruktion und Pulmonalinsuffizienz, normale biventrikuläre Funktion, kein Hinweis auf Arrhythmien	1A und B, 2A und B, jährliches Follow-up
	moderates Residuum mit RV-Druck <50% des system. Drucks oder residueller VSD oder mittelgradige Pulmonalinsuffizienz, jedoch normale biventrikuläre Funktion	1A, Cave Patienten mit Conduit: keine Kontaktsportarten, jährliches Follow-up

In schwereren als den beschriebenen Fällen kann die Ausübung von Gesundheitssport nach individueller ärztlicher Entscheidung erfolgen. Einteilung der Sportarten gemäß ■ Tab. 32.3. PFO-persistierendes Foramen ovale, PAH-pulmonal arterielle Hypertonie, RVOT-rechtsventrikulärer Ausflusstrakt. Andere Abkürzungen im Text.

Vorhofseptumdefekt. Unoperierte Patienten zeigen einen verringerten Anstieg des HZV und der Herzfrequenz unter Belastung. In der Regel stellt Tauchen die einzige Einschränkung in dieser Patientengruppe bei unoperiertem kleinen Defekt ohne pulmonale Hypertonie dar. Bei symptomatischen Rhythmusstörungen oder weiteren kardiovaskulären Fehlbildungen muss die Risikoeinschätzung individuell erfolgen, am ehesten sind dann gering dynamische Sportarten (■ Tab. 32.3) aus dem Gesundheitssport zu empfehlen. Die Belastbarkeit, ermittelt anhand der anaeroben Schwelle, ist bei frühoperierten Kindern (unter 5 Jahren) in der Regel normal, und auch die späte Korrektur im Erwachsenenalter kann die Belastbarkeit noch deutlich verbessern. In der Regel besteht bei komplikationsfreiem Verlauf 6 Monate postoperativ keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Vor der Aufnahme körperlicher Aktivität, insbesondere bei Wettkampfsport bzw. Ausdauersportarten, sollte eine eingehende kardiologische Evaluation erfolgen (s. oben).

Ventrikelseptumdefekt. Patienten mit VSD und Links-rechts-Shunt haben in Ruhe und unter Belastung eine im Vergleich zur systemischen Perfusion höhere pulmonale Durchblutung. Der Shunt nimmt in der Regel mit steigender körperlicher Belastung ab. Bei unoperierten Patienten und kleinem Links-rechts-Shunt (<30%) ohne RV-Vergrößerung besteht keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Bei unoperiertem oder postoperativ persistierendem mittelgroßen Shunt (30–50%) ohne Vorliegen weiterer Pathologien sollte maximal Sport der Kategorie A1 ausgeübt werden. Bei unoperiertem oder postoperativ persistierendem großen Defekt (Shunt >50%) sollte körperliche Belastung über die Alltagsbelastung hinaus vermieden werden (Kindermann et al. 2003). Bei komplikationsfreiem Verlauf liegt ab 6 Monate post operationem bei vollständig verschlossenem Defekt ohne pulmonale Hypertonie keine Einschränkung der Belastbarkeit vor.

Isolierte Pulmonalklappenstenose. Unter körperlicher Belastung kann der transvalvuläre Gradient ansteigen; das Auswurfvolumen steigt in der Regel geringer als in der gesunden Kontrollgruppe. Entscheidendes Kriterium für die körperliche Belastbarkeit ist der Gradient an der (unbehandelten oder operierten) Klappe. Bis zu einem Gradienten von 49 mmHg besteht keine Beschränkung, zwischen 50 und 80 mmHg sollte maximal Sport der Kategorie A1 durchgeführt werden, und bei Gradienten über 80 mmHg sollte keine Belastung über Alltagsbelastungen hinaus erlaubt werden (Kindermann et al. 2003; ■ Tab. 32.4).

Aortenisthmusstenose. Wesentliche Determinanten der körperlichen Belastbarkeit sind der Gradient an der Stenose und das prästenotische Verhalten des Blutdrucks sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Patienten, die mithilfe eines interponierten Grafts behandelt wurden, sollten keine Kontaktsportarten ausüben (Pelliccia et al. 2005; ■ Tab. 32.4).

Fallot-Tetralogie. Aufgrund residualer hämodynamischer Defekte und chronotroper Inkompetenz ist die körperliche Belastbarkeit in dieser Patientengruppe meist eingeschränkt. Bei sehr gutem postoperativen Ergebnis ist die sportliche Betätigung in der Regel jedoch gut möglich (■ Tab. 32.4).

Erworbene Vitien

Mitralklappenvitien. Unter Belastung kann beim Vorliegen einer Mitralstenose durch den Anstieg von Herzfrequenz und kardialer

Kontraktilität eine drastische Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks mit konsekutiver Entwicklung eines Lungenödems resultieren. Ob durch sportliche Belastung bedingte regelmäßige Drucksteigerungen in der pulmonalen Zirkulation zu negativen Langzeitfolgen in dieser Patientengruppe führen, ist nicht bekannt (Pelliccia et al. 2005). Bei Mitralinsuffizienz führt körperliche Belastung in der Regel eher zu einer Abnahme der Regurgitation durch verringerten peripheren Widerstand, allerdings kann sich dieser Effekt bei Patienten mit hoher Herzfrequenz oder arteriellem Hypertonus umkehren, dann mit potenziell gefährlichen Konsequenzen. Wichtig sind die Evaluation der LV-Größe und die Differenzierung zu sportbedingten Anpassungserscheinungen (► Abschn. 32.2). Weiterhin muss bei Empfehlungen für oder gegen bestimmte Sportarten besonders berücksichtigt werden, dass ein Teil der Patienten therapeutisch antikoaguliert ist (■ Tab. 32.5).

Aortenklappenvitien. Eine Aortenklappenstenose, häufig bedingt durch eine bikuspidale Klappe, kann – auch wenn sie leichtgradig ist – die Ursache einer Synkope bei jungen Sportlern sein, obwohl das Auftreten eines plötzlichen Herztods in späten Krankheitsstadien häufiger ist. Synkopen sollten immer Anlass zu einer gründlichen kardiologischen Abklärung zum Ausschluss (belastungsinduzierter) Rhythmusstörungen geben. Bei Aortenklappeninsuffizienz führt körperliche Belastung zu einer Abnahme der Regurgitation durch einen verringerten peripheren Widerstand und eine Verkürzung der Diastole bei gesteigerter Herzfrequenz. Meist sind Sportler mit einer Aortenklappeninsuffizienz weitgehend asymptomatisch, bis sich die LV-Funktion verschlechtert (■ Tab. 32.5).

Mitralklappenprolapsyndrom. Ein plötzlicher Herztod aufgrund eines isolierten und unkomplizierten Mitralklappenprolapsyndroms ist, insbesondere bei jungen Sportlern und in Assoziation mit körperlicher Belastung, selten und tritt wahrscheinlich nicht häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Eine Einschränkung der Sportfähigkeit liegt bei Komplikationen (z. B. Arrhythmien, Mitralinsuffizienz) oder Familienanamnese für den plötzlichen Herztod vor (■ Tab. 32.5).

Postoperative Patienten. Viele Patienten nach Klappenersatz weisen insbesondere unter körperlicher Belastung abnorme hämodynamische Verhältnisse auf (Pelliccia et al. 2005), die sich hauptsächlich durch den jeder Klappenprothese immanenten transvalvulären Gradienten erklären, der bei sportlicher Betätigung zunimmt. Hämolytische Effekte an der Klappe werden durch körperliche Belastung allerdings nicht verstärkt. Besonders zu berücksichtigen ist bei der Sportausübung die bei Kunstklappen dauerhaft notwendige Antikoagulation, die die Teilnahme z. B. an Kontaktsportarten unmöglich macht (■ Tab. 32.5).

Kardiomyopathien und (Peri-)Myokarditis

Hypertrophe Kardiomyopathie und arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Sportliche Betätigung erhöht das Risiko eines plötzlichen Herztods bei HCM und ARVC. Die HCM stellt in den USA und die ARVC in Italien die häufigste sportassoziierte Todesursache bei jungen Leistungssportlern dar (Maron 2003; Corrado et al. 2006). Aufgrund dieses Gefährdungspotenzials sind die Empfehlungen der ESC für Patienten mit diesen Kardiomyopathien (■ Tab. 32.6) sehr restriktiv. Engmaschige kardiologische Follow-up-Untersuchungen sind erforder-

■ **Tab. 32.5.** Empfehlungen der ESC für die Sportausübung bei erworbenen Vitien. (Mod. nach Mellwig et al. 2008)

Erkrankung	Kriterien	Empfehlung
Mitralklappenstenose	leichtgradig, stabiler Sinusrhythmus	alle Sportarten außer 3C, jährliches Follow-up
	leichtgradig, Vorhofflimmern mit Antikoagulation	1 und 2A und B außer Kontaktsportarten, jährliches Follow-up
	mittel-/hochgradig, unabhängig vom Herzrhythmus	1A, keine Kontaktsportarten, jährliches Follow-up
Mitralklappeninsuffizienz	leicht-mittelgradig, normale LV-Funktion/-Größe, normale Belastungsuntersuchung	alle Sportarten, keine Kontaktsportarten bei Antikoagulation, Follow-up jährlich
	leicht-mittelgradig, milde LV-Dilatation (endsyst. Vol. <26 ml/m ²), normale LV-Funktion, Sinusrhythmus	1 und 2 A und B, jährliches Follow-up
	alle anderen Fälle	nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
Aortenstenose	leichtgradig, normale LV-Größe/-Funktion in Ruhe und unter Belastung, keine Symptome, keine signifikanten Arrhythmien	1 und 2 A und B, Follow-up jährlich
	mittelgradig, normale LV-Funktion in Ruhe und unter Belastung	1A, Follow-up jährlich
	alle weiteren Fälle	nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
Aortenklappeninsuffizienz	leicht-mittelgradig, normale LV-Größe/-Funktion, normale Belastungsuntersuchung, stabiler Sinusrhythmus, keine signifikanten Arrhythmien	alle Sportarten, Follow-up jährlich
	leicht-mittelgradig mit progredienter LV-Dilatation	1A, Follow-up jährlich
	alle anderen Fälle	nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
Trikuspidalklappendefekte	leichtgradige Insuffizienz, asymptotische Stenose oder mittelgradige Insuffizienz unabhängig vom Grad, mit rechtsatrialem Druck >20 mmHg	alle Sportarten 1 und 2A und B, 2-jährliches bzw. jährliches Follow-up nur Gesundheitssport, Follow-up jährlich
Mehrklappenerkrankungen	siehe bedeutendster Klappendefekt	
Kunst-/Bioklappenersatz	normale Klappen- und LV-Funktion, stabiler Sinusrhythmus	1 und 2A und B, keine Kontaktsportarten bei Antikoagulation, jährliches Follow-up
Mitralklappenprolaps	unklare Synkope oder Familienanamnese für plötzlichen Herztod, komplexe Arrhythmien, langes QT-Intervall, schwere Mitralinsuffizienz	nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
	ohne die angeführten Komplikationen	alle Sportarten, Follow-up jährlich

In schwereren als den beschriebenen Fällen kann die Ausübung von Gesundheitssport nach individueller ärztlicher Entscheidung erfolgen. Einteilung der Sportarten gemäß ■ Tab. 32.3.

■ **Tab. 32.6.** Empfehlungen der ESC für die Sportausübung bei Kardiomyopathien sowie Peri- und Myokarditis. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

Erkrankung	Kriterien	Empfehlung
HCM	–	Nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
HCM mit geringem Risikoprofil	Kein plötzlicher Herztod in der Familie, keine Symptome, nur milde LV-Hypertrophie, normales Blutdruckverhalten bei Belastung, keine ventrikulären Arrhythmien	1A, Follow-up jährlich
Positiver Gentest für HCM ohne Phänotyp DCM	Keine LV-Hypertrophie, keine Symptome, keine ventrikulären Arrhythmien	Nur Freizeit-, jedoch kein Wettkampfsport, Follow-up jährlich Nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
DCM mit niedrigem Risikoprofil	Kein plötzlicher Herztod in der Familie, keine Symptome, EF ≥ 40%, normales Blutdruckverhalten bei Belastung, keine komplexen ventrikulären Arrhythmien	1A und B, Follow-up jährlich
ARVC	–	Nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up jährlich
Peri- oder Myokarditis	Aktive Erkrankung Nach 6 Monaten keine Symptome, keine Arrhythmien, normale LV-Funktion	Sportverbot für 6 Monate, Kontrolle nach 6 Monaten, dann je nach Verlauf

HCM hypertrophe Kardiomyopathie, DCM dilatative Kardiomyopathie, ARVC arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Einteilung der Sportarten gemäß ■ Tab. 32.3.

derlich. Ob die Teilnahme an Gesundheitssport ratsam ist – dann mit niedriger Intensität und geringer muskulärer und kardiovaskulärer Belastung – muss im Einzelfall evaluiert werden. Am ehesten kommen Gehbelastungen, leichte Kraftausdauerübungen und Geschicklichkeitsspiele infrage (■ Tab. 32.6). Einen speziellen Fall stellen Familienangehörige mit HCM-spezifischem Gendefekt, jedoch ohne Vorliegen einer Linksherzhypertrophie dar. Hier ist die ESC sehr restriktiv, während das ACC keine Einschränkungen vorsieht (Maron u. Zipes 2005, Pelliccia et al. 2005). Beide Empfehlungen stellen Expertenmeinungen dar, die letztlich nicht durch fundierte Daten belegt werden können (Pelliccia et al. 2008).

Dilatative Kardiomyopathie. Ein Hauptsymptom der DCM ist die reduzierte körperliche Belastbarkeit, die sowohl durch die systolische als auch die diastolische Dysfunktion bedingt ist. Das Risikoprofil (Symptome, Arrhythmien, EF <40%, Blutdruckverhalten unter Belastung) ist für die Sportfähigkeit entscheidend. In den meisten Fällen ist jedoch auch bei eingeschränkter sportlicher Belastbarkeit eine Teilnahme am Gesundheitssport möglich. Allerdings sollten eher ausdauerorientierte Sportarten mit geringer Intensität (Walking, Fahrradergometer) oder allenfalls leichte Kraftausdauerübungen unter kontrollierten Bedingungen ausgeführt werden (Kindermann et al. 2003; ■ Tab. 32.6).

Peri- und Myokarditis. Entzündliche Herzerkrankungen stellen bei einem bedeutenden Teil der sportassoziierten Fälle des plötzlichen Herztods das einzige pathologische Korrelat dar (► Abschn. 32.1.). Die Fachgesellschaften empfehlen ein Sportverbot bei Peri- oder Myokarditis für mindestens 6 Monate. Ist anschließend die linksventrikuläre Funktion normal und liegen weder Symptome noch Arrhythmien vor, kann die sportliche Betätigung wieder aufgenommen werden (■ Tab. 32.6).

Arterielle Hypertonie

Bewegungsmangel stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie dar, und regelmäßiges körperliches Ausdauertraining senkt bei normo- und hypertensiven Menschen sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck. Bei milder arterieller Hypertonie kann regelmäßiges körperliches Training zusammen mit einer Gewichtsreduktion zur Normalisierung des Blutdrucks bereits ausreichend sein. Aufgrund dieser Tatsache wird klar, wie wichtig die regelmäßige sportliche Betätigung für diese Patientengruppe ist. Zur Einschätzung der Belastbarkeit bietet sich neben der Suche nach hypertoniebedingten Endorganschäden die Errechnung des zusätzlichen Risikos aufgrund anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren an

■ Tab. 32.7. Einschätzung des zusätzlichen Risikos bei arterieller Hypertonie. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

zusätzliche Risikofaktoren	Schweregrad der arteriellen Hypertonie gemäß WHO-Einteilung		
	Grad 1	Grad 2	Grad 3
0	gering	moderat	hoch
1–2	moderat	moderat	sehr hoch
≥3 oder Endorganschaden ^b oder Diabetes mellitus	hoch	hoch	sehr hoch
assoziierte Erkrankungen ^c	sehr hoch	sehr hoch	sehr hoch

Gering, moderat, hoch, sehr hoch korrespondiert mit einer geschätzten Zehnjahresrate fataler kardiovaskulärer Ereignisse von <4, 4–5, 6–8, >8%.

^a Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter (>55 bei Männern, >65 bei Frauen), Rauchen, Dyslipidämie (Gesamtcholesterin >250 mg/dl oder LDL >155 mg/dl oder HDL <40 mg/dl bei Männern und <48 mg/dl bei Frauen), abdominale Fettverteilung >102 cm bei Männern, >88 cm bei Frauen, erstgradig positive Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen (Männer <55, Frauen <65).

^b Endorganschaden: LV-Hypertrophie, Nachweis von Intimaverdickung oder atherosklerotischem Plaque, geringe Kreatininerhöhung (115–133 µmol/l bei Männern, 106–124 µmol/l bei Frauen), Mikroalbuminurie.

^c assoziierte Erkrankungen: zerebrovaskuläre Insuffizienz, KHK, Herzinsuffizienz, pAVK, Niereninsuffizienz, fortgeschrittene Retinopathie

■ Tab. 32.8. Empfehlungen der ESC für die Sportausübung bei arterieller Hypertonie unter Berücksichtigung des zusätzlichen Risikos. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

zusätzliches Risiko	Kriterien	Empfehlung
gering	gut eingestellter Blutdruck	alle Sportarten, jährliche Kontrolle
moderat	Blutdruck und Risikofaktoren gut eingestellt	alle Sportarten mit Ausnahme von 3C, jährliches Follow-up
hoch	Blutdruck und Risikofaktoren gut eingestellt	alle Sportarten mit Ausnahme von 3A–C, jährliches Follow-up
sehr hoch	Blutdruck und Risikofaktoren gut eingestellt, keine assoziierten Erkrankungen	1A und B, 6-monatige Kontrollen

Einteilung der Sportarten gemäß ■ Tab. 32.3.

■ Tab. 32.9. Wahrscheinlichkeit eines belastungsinduzierten kardiovaskulären Ereignisses bei Patienten mit KHK. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

	Wahrscheinlichkeit eines belastungsinduzierten kardiovaskulären Ereignisses	
	gering	hoch
EF	>50%	<50%
Ergometrie/ Belastbarkeit	keine EKG-Veränderungen bei niedrigen Belastungsstufen, normale Belastbarkeit	EKG-Veränderungen bei geringer Belastung oder belastungsinduzierte Dyspnoe oder Synkope
ventrikuläre	keine gehäuften/komplexen ventrikulären Arrhythmien in Ruhe oder bei Belastung	gehäuft/komplex in Ruhe oder/und unter Belastung
Koronarien	keine signifikanten Stenosen	signifikante Stenosen

EF-Ejektionsfraktion, signifikante Stenose: große Koronarien >70% oder Hauptstamm der linken Koronararterie >50%.

■ **Tab. 32.10.** Empfehlungen der ESC für die Sportausübung bei KHK unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

Wahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse	Kriterien	Empfehlung
hoch und definitive KHK		nur Gesundheitssport nach individueller Entscheidung, Follow-up individuell
niedrig und definitive KHK	keine belastungsinduzierte Ischämie, keine Symptome oder signifikante Arrhythmien, keine signifikanten (>50%) Koronarstenosen, EF >50%	1A und B, Follow-up jährlich
hoch (Score >5%) ohne Nachweis einer KHK	bei positiver Ergometrie weitere Diagnostik	1A und B, Follow-up jährlich
	negative Ergometrie	Individuelle Entscheidung, kein Sport aus 3, jährliches Follow-up
niedrig ohne Nachweis einer KHK	normales EKG	alle Sportarten, Follow-up alle 1–3 Jahre

Einteilung der Sportarten gemäß ■ Tab. 32.3.

(■ Tab. 32.7). So kann das geschätzte Zehnjahresrisiko fataler kardiovaskulärer Erkrankungen gemäß dem europäischen SCORE-System errechnet werden (<4, 4–5, 6–8, >8%; Pelliccia et al. 2005). Zur genauen Evaluation sollten Ruhe-EKG, Echokardiographie, Belastungsuntersuchung mit Registrierung von Herzfrequenz und Blutdruck sowie ggf. eine Stressechokardiographie und ein

Langzeit-EKG durchgeführt werden. Die Patienten sollten antihypertensiv gut und stabil eingestellt sein, und Ursachen einer sekundären Hypertonie sollten ausgeschlossen oder beseitigt sein.

Wird eine sportliche Betätigung mit dem Ziel der Blutdrucksenkung durchgeführt, ist zu dynamischer, ausdauerorientierter Belastung (z. B. Walking, Jogging, Radfahren) zu raten. Statische,

■ **Tab. 32.11.** Empfehlungen der ESC für die Sportausübung bei Herzrhythmusstörungen. (Mod. nach Pelliccia et al. 2005)

Erkrankung	Kriterien	Empfehlung
Sinusbradykardie <40/min oder Sinuspausen ≥3s	symptomatisch ^a , >3 Monate Symptomfreiheit, keine Therapie erforderlich	genaue Evaluation, temporär kein Sport alle Sportarten, jährliches Follow-up
AV-Block		
– Grad I und IIa (Wenckebach)	keine Symptome ^a , keine strukturelle Herzerkrankung, Besserung der Arrhythmie unter Belastung	alle Sportarten
– Grad IIb (Mobitz) und III	keine Symptome, keine strukturelle Herzerkrankung, keine ventrikulären Arrhythmien unter Belastung, Ruheherzfrequenz >40/min, in anderen Fällen Schrittmacherindikation prüfen!	1 und 2A und B
paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie	>3 Monate asymptomatisch nach Katheterablation, keine strukturelle Herzerkrankung	alle Sportarten, jährliches Follow-up
	ohne Ablation bei sporadischem Auftreten, keine strukturelle Herzerkrankung, keine belastungsabhängigen Symptome, normale Hämodynamik	alle Sportarten außer mit erhöhtem Risiko im Fall einer Synkope, jährliches Follow-up
Präexzitationssyndrome		
WPW- und AV-Reentry	Elektrophysiologische Untersuchung zur Risikoeinschätzung erforderlich. >3 Monate nach Katheterablation, asymptomatisch, keine strukturelle Herzkrankheit	alle Sportarten außer mit erhöhtem Risiko im Fall einer Synkope, jährliches Follow-up
asymptomatische Präexzitation	Ablation ist ratsam aber nicht unbedingt erforderlich	alle Sportarten außer es besteht ein erhöhtes Risiko im Falle einer Synkope, jährliches Follow-up
Vorhofflimmern	>3 Monate stabiler Sinusrhythmus nach einmaligem Ereignis, keine strukturelle Herzerkrankung, kein WPW	alle Sportarten, jährliches Follow-up andere Fälle, individuelle Risikoabschätzung
Long-QT-Syndrom und Brugada-Syndrom	LQTS: QTc >0,44 s (Männer) bzw. >0,46 s (Frauen). Positiver Gentest für LQTS oder Brugada-Syndrom ohne Phänotyp und Symptome: Gleiche Empfehlungen.	kein Wettkampfsport, individuelle Risikoabschätzung, jährliches Follow-up
Implantierter Herzschrittmacher	normale Ruheherzfrequenz und regelrechter Frequenzanstieg unter Belastung, keine signifikanten Arrhythmien, normale kardiale Funktion	1A und B ohne Kontaktsportarten, jährliches Follow-up
Implantierter AICD	keine malignen ventrikulären Tachykardien, normale kardiale Funktion, >6 Monate nach Implantation und letztem Ereignis	1A und B ohne Kontaktsportarten, jährliches Follow-up andere Fälle, individuelle Entscheidung

WPW Wolff-Parkinson-White, AICD implantierter Kardioverterdefibrillator.

Einteilung der Sportarten gemäß ■ Tab. 32.3.

^a Synkope, Präsynkope, Schwindel, verminderte Belastbarkeit.

kraftbetonte Sportarten (z. B. Gewichtheben, Windsurfen) sind demgegenüber weniger geeignet. Das Training sollte 2- bis 3-mal wöchentlich für 30–60 min und mit 50–60% der maximalen Herzfrequenz durchgeführt werden. Für die Teilnahme am Wettkampfsport muss der Blutdruck sehr gut eingestellt sein, und es sollten keine Endorganschäden vorliegen (■ Tab. 32.7 und 32.8).

Bei der antihypertensiven Therapie von Leistungssportlern sollten möglichst weder β -Rezeptorenblocker noch Diuretika eingesetzt werden, da sie die Leistungsfähigkeit verringern und/oder Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen verursachen können. Zudem stehen diese Medikamentengruppen auf der Dopingliste einiger Sportarten. Medikamente der Wahl sind daher Kalziumantagonisten und RAAS-Inhibitoren (Pelliccia et al. 2005).

Koronare Herzkrankheit

Bei Sportlern über 35 Jahre stellt eine – in der Regel unerkannte – KHK die häufigste sportassoziierte Ursache des plötzlichen Herztods dar. Somit ist sportliche Aktivität bei KHK-Patienten ein zweischneidiges Schwert. Einerseits ist das akute Risiko während des Sports erhöht, andererseits sinkt das kardiovaskuläre Risiko bei langfristigem Training. Somit muss der Nutzen sportlicher Betätigung in jedem Einzelfall gegen das mögliche Risiko abgewogen werden.

- Es sollte eine Risikostratifizierung vorgenommen werden (■ Tab. 32.9).

Alle Patienten sollten vor regelmäßiger sportlicher Betätigung kardiologisch mit Durchführung von EKG, Belastungs-EKG, Echokardiographie und Langzeit-EKG, das eine Trainingsperiode einschließt, untersucht werden. Im Zweifelsfall sollte vor der Teilnahme am Wettkampfsport eine Koronarangiographie durchgeführt werden. Wettkampfsport sollte nur bei geringer Wahrscheinlichkeit eines belastungsinduzierten Vorfalls und ohne Vorhandensein signifikanter Stenosen (<50%; ■ Tab. 32.9 und 32.10) durchgeführt werden. Allen anderen Patienten sollte von der Teilnahme am Wettkampfsport dringend abgeraten werden. Für Patienten mit hohem Risiko sollte sportliche Betätigung im Rahmen der maximalen symptom- und befundfreien Belastung unterhalb der anaeroben Schwelle stattfinden, am besten während kontrollierter Sportausübung z. B. in Koronarsportgruppen. In diesen Gruppen ist die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztods gering (1:60.000 bis 1:112.000 Sportstunden), auch aufgrund der fachlichen Betreuung und regelmäßigen Nachkontrolle der Teilnehmer. Freies Ausdauertraining ohne Überwachung ist für Patienten mit hohem Risiko nicht ratsam.

Herzrhythmusstörungen

Die sportliche Belastbarkeit von Patienten mit Herzrhythmusstörungen hängt in erster Linie von der zugrunde liegenden strukturellen Herzerkrankung ab. Gesundheitssport unter fachlicher

Betreuung ist bei fast allen Arrhythmien ohne limitierende Grunderkrankung möglich. Die Empfehlungen der ESC sind in ■ Tab. 32.11 dargestellt. Bei Patienten mit Herzschrittmacher gilt ebenfalls die Limitierung körperlicher Belastung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Ist die physiologische Herzfrequenzvariabilität durch ein Zweikammersystem wiederhergestellt, liegt in der Regel keine Einschränkung der Belastbarkeit vor (Kindermann et al. 2003). Patienten mit AICD scheinen von regelmäßigem, überwachtem Training in geringer Intensität zu profitieren. Hier muss im Einzelfall unter Berücksichtigung der Grunderkrankung sowie der Häufigkeit antitachykarder Eingriffe und Schocks entschieden werden.

Literatur

- Bille KD, Figueiras D, Schamasch P et al. (2006) Sudden cardiac death in athletes: the Lausanne Recommendations. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13(6): 859–875
- Corrado D, Basso C, Pavei A et al. (2006) Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a pre-participation screening program. *JAMA* 296(13): 1593–1601
- Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H et al. (2010) Recommendations for the interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 31: 243–259
- Firoozi S, Sharma S, McKenna WJ (2003) Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. *Heart* 89(7): 710–714
- Kindermann W (2000) Das Sportherz. *Dt Z Sportmed* 51: 307–308
- Kindermann W, Dickhuth HH, Nieß A, Röcker K (2003) Sportkardiologie: Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen. Steinkopff, Darmstadt
- Maron BJ (2003) Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 349(11): 1064–1075
- Maron BJ, Pelliccia A (2006) The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation* 114(15): 1633–1644
- Maron BJ, Zipes DP (2005) Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. *J Am Coll Cardiol* 45(8): 1318–1321
- Mellwig KP, van Buuren F, Gohlke-Baerwolf C, Bjornstad HH (2008) Recommendations for the management of individuals with acquired valvular heart diseases who are involved in leisure-time physical activities or competitive sports. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 95–103
- Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH et al. (2005) Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26(14): 1422–1445
- Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ (2008) Bethesda Conference #36 and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited. *J Am Coll Cardiol* 52(24): 1990–1996
- Sharma S, Elliott PM, Whyte G et al. (2000) Utility of metabolic exercise testing in distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from physiologic left ventricular hypertrophy in athletes. *J Am Coll Cardiol* 36(3): 864–870

Komplementäre Therapie bei Herzerkrankungen

C.A. Schneider

33.1 Methodik und Datenlage – 577

33.2 Herzinsuffizienz – 577

33.3 Arterielle Hypertonie – 578

33.4 Koronare Herzerkrankung – 578

Literatur – 578

33.1 Methodik und Datenlage

Eine allgemein akzeptierte Definition von Alternativ- oder Komplementärmedizin existiert nicht. Grundsätzlich handelt es sich um Diagnose- oder Therapiemethoden, die in der Regel nicht in der sog. Schulmedizin routinemäßig gelehrt oder angewandt werden. Epidemiologische Daten zeigen, dass jeder dritte Patient mit kardiovaskulären Erkrankungen zusätzlich zur schulmedizinischen Behandlung Hilfe bei alternativen oder komplementären Therapierichtungen sucht. Dieser hohe Anteil macht es notwendig, dass der betreuende Arzt sich über die Wirksamkeit der häufigsten Therapien informiert, um den Patienten kompetent beraten zu können.

Die Wirksamkeit dieser Methoden gemäß westlich definierter Methodologie (kontrollierte randomisierte Studien) ist im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen außerordentlich unterschiedlich belegt: Sie reicht von inexistent (Bach-Blüten/Aromatherapie) bis schlecht untersucht (z. B. Biofeedback, Akupunktur). Es nur wenige Studien, die die Wirksamkeit komplementärer Methoden prospektiv in kontrollierten Studien untersucht haben. Eine aktuelle Literatursuche mithilfe der Pubmed-Datenbank dokumentiert ca. 85 randomisierte kontrol-

lierte Studien. Diese Studien bilden die Grundlage für die Darstellung der Wirksamkeit dieser Methoden in diesem Kapitel. Eine genaue Anleitung der einzelnen Methoden und deren zugrunde liegenden Menschenbilder übersteigt den Anspruch dieses Kapitels; der Leser wird dazu auf die Vielzahl der Publikationen zu jeder einzelnen Methode verwiesen.

33.2 Herzinsuffizienz

Nur sehr wenige, kleine Studien (Summe untersuchter Patienten: 154; ■ Tab. 33.1) existieren, in denen Patienten mit Herzinsuffizienz zusätzlich mit komplementären Techniken behandelt wurden. Diese Studien zeigen durchweg positive Ergebnisse in den jeweiligen Studienparametern. Keine Studie hat als Endpunkt die Gesamtsterblichkeit untersucht. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden in keiner Studie berichtet. Eine Empfehlung ist aufgrund der sehr begrenzten Studienlage zurzeit nicht möglich. Eine aktuelle deutsche randomisierte-kontrollierte Studie mit 17 Patienten belegt eine symptomatische Verbesserung und eine günstige Beeinflussung der Herzfrequenzvariabilität (Kristen et al. 2010).

■ Tab. 33.1. Randomisierte kontrollierte Studien zur komplementären Herzinsuffizienztherapie

Erstautor	Hypothese	Methodik	Patienten	Ergebnisse
Middlekauff et al. (2002)	Sympathikoinhibitorischer Effekt von Akupunktur	Akupunktur Mentaler Stress	Randomisiert (3 Gruppen je 10 Patienten), symptomatische Herzinsuffizienz	Signifikante Verminderung der Sympathikusaktivierung
Zhou (1993)	Artikel in Chinesisch; Verbesserung invasiv bestimmter, hämodynamischer Parameter, Akupunktur wirksamer als Kontrolle; n=12, DCM			
Yeh et al. (2004)	Tai-Chi verbessert Lebensqualität und Belastbarkeit, vermindert BNP	Tai-Chi 12 Wochen 2-mal 1 h/pro Woche	Systolische Herzinsuffizienz, LVEF=23%, n=30	Alle 3 Zielparameter werden signifikant verbessert
Jayadevapura et al. (2007)	Transzendente Meditation verbessert Belastbarkeit im Sechsinutengehtest	Transzendente Meditation	Afroamerikaner, symptomatische Herzinsuffizienz, n=23	Signifikante Verbesserung von Gehstrecke und Lebensqualität
Curiati et al. (2005)	Meditation vermindert Noradrenalin ausschüttung und verbessert Lebensqualität	Meditation 2-mal 30 min/Tag für 12 Wochen	Symptomatische Herzinsuffizienz, n=19	Noradrenalin ausschüttung signifikant vermindert, Lebensqualität und Belastbarkeit verbessert
Moser et al. (1997)	Biofeedback (Hauttemperatur) führt zur Vasodilatation, Reduktion von Katecholaminausschüttung	Biofeedback, Vorstellung der Handerwärmung, Entspannung, invasives Monitoring	Fortgeschrittene Herzinsuffizienz, n=40	Hauttemperatur und Herzminutenvolumen nehmen zu, peripherer Widerstand nimmt ab

BNP »brain natriuretic peptide«, DCM dilatative Kardiomyopathie, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

33.3 Arterielle Hypertonie

Nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen beschäftigen sich mit den Effekten komplementärer Medizin in der Behandlung der arteriellen Hypertonie. Zu Akupunktur, Biofeedback und Meditation liegen die meisten Daten randomisierter, kontrollierter Studien vor.

Akupunktur

Die größte Studie verglich die Wirksamkeit klassischer Akupunktur mit Scheinakupunktur (≤ 12 Akupunkturbehandlungen für 6–8 Wochen) bei hypertensiven Patienten ($n=192$). Nach 10 Wochen war kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen zu verzeichnen (Macklin et al. 2006). Die Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten (Schlaganfall, Tod, Herzinfarkt) wurde nicht untersucht.

Biofeedback

Die Reduktion der Blutdruckwerte variierte in den Studien stark. Während einige Studien keinen Effekt nachweisen konnten, fanden Kranitz et al (2000) Blutdrucksenkungen z. T. bis zu 22/11 mmHg. In keiner der Studien wurden bedeutsame unerwünschte Ereignisse beschrieben. Die Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten (Schlaganfall, Tod, Herzinfarkt) wurde nicht untersucht. Eine Meta-Analyse mit 22 Studien und 906 Patienten fand eine nur geringe Blutdruck-Reduktion, die nicht stärker ausgeprägt war als in den aktiven Vergleichsgruppen (Nakao et al. 2003).

Meditation

Transzendente Meditation vermindert den Blutdruck von afro-amerikanischen Hypertoniepatienten signifikant. Daten von Alexander et al. (1996) dokumentierten eine Reduktion des Blutdrucks im Vergleich zur Kontrollgruppe um 10/6 mmHg. Auch andere Studien wiesen eine geringe, aber signifikante Blutdrucksenkung nach. Die Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten (Schlaganfall, Tod, Herzinfarkt) wurde nicht untersucht. Eine aktuelle randomisierte Studie mit 289 Studenten zeigt ebenfalls eine geringe, aber signifikante Blutdruckreduktion ($-6/-4$ mmHg) durch Meditations-Techniken (Nidich et al. 2009). Eine Meta-analyse von Entspannungstechniken (Yoga, Atemtechniken, progressive Muskelentspannung, autogenes Training, aktive Imagination) zeigte ebenfalls eine geringe, aber signifikante Blutdrucksenkung von ca. 4/3 mmHg im Vergleich mit Nichtinterventionspatienten (Dickinson et al. 2006). Die Blutdrucksenkung war jedoch nicht mehr signifikant, wenn sie mit einer Scheintherapie verglichen wurde. Die Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten (Schlaganfall, Tod, Herzinfarkt) wurde nicht untersucht.

- Komplementäre Therapien zur Blutdrucksenkung leisten im besten Fall einen nur geringen Beitrag. Die Beeinflussung allgemein üblicher Endpunkte (Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt) ist nicht untersucht.

33.4 Koronare Herzerkrankung

Für die Behandlung der KHK durch komplementäre Techniken liegen nur vereinzelt randomisierte Studien vor. Die Chelatterapie ist ineffektiv.

Eine kleine Studie mit 42 Männern mit invasiv dokumentierter KHK zeigt einen günstigen Effekt von Yoga (Manchanda et al. 2000). In der Yogagruppe nahm die Anzahl der Anginaepisoden ab; bei mehr Patienten kam es zu einer Regression der KHK. Die Reduktion von klinisch relevanten Endpunkten (Schlaganfall, Tod, Herzinfarkt) wurde nicht untersucht.

Literatur

- Alexander CN, Schneider RH, Stagers F et al. (1996) Trial of stress reduction for hypertension in older African Americans. II. Sex and risk subgroup analysis. *Hypertension* 28: 228–237
- Curiati JA, Bocchi E, Freire JO et al. (2005) Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure: a prospective randomized study. *J Altern Complement Med* 11(3): 465–472
- Dickinson M, Mason JM, Nicolson DJ et al. (2006) Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 24: 215–233
- Jayadevapura R, Johnson JC, Bloom BS et al. (2007) Effectiveness of transcendental meditation on functional capacity and quality of life of African Americans with congestive heart failure: a randomized control study. *Ethn Dis* 17: 72–77
- Kranitz L, Lehrer P (2000) Biofeedback applications in the treatment of cardiovascular diseases. *J Psychosom Res* 48: 161–169
- Kristen A, Schuhmacher B, Strych K et al. (2010) Acupuncture improves exercise tolerance of patients with heart failure: a placebo-controlled pilot study. *Heart* 2010 Jun 15 [Epub ahead of print]
- Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA et al. (2006) Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized, controlled clinical trial. *Hypertension* 48: 838–845
- Manchanda SC, Narang R, Reddy KS et al. (2000) Retardation of coronary atherosclerosis with yoga lifestyle intervention. *J Assoc Physicians India* 48: 687–694
- Middlekauff, Hui K, Yu JL et al. (2002) Acupuncture inhibits sympathetic activation during mental stress in advanced heart failure patients. *J Card Fail* 8: 399–406
- Moser DK, Dracup K, Woo MA et al. (1997) Voluntary control of vascular tone by using skin-temperature biofeedback-relaxation in patients with advanced heart failure. *Altern Ther Health Med* 3(1): 51–59
- Nakao M, Yano E, Nomura S, Kuboki T. (2003) Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Res* 26: 37–46
- Nidich SL, Rainforth MV, Haaga DA et al. (2009) A randomized controlled trial on the effects of the transcendental meditation program on blood pressure, psychological stress and coping in young adults. *Am J Hypertension* 22: 1326–1331
- Yeh GY, Wood MJ, Lorell BH et al. (2004) Effects of tai chi mind-body movement therapy on functional status and exercise capacity in patients with chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Am J Med* 117(8): 541–548
- Zhou JR (1993) Effect of auriculo-acupuncture plus needle embedding in heart point on left cardiac, humoral and endocrine function. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 13(3): 153–154, 132

Regeneration bei Herzerkrankungen

J. Müller-Ehmsen

34.1 Zelltherapie zur Myokardregeneration – 579

34.1.1 Klinische Studien zur Zelltherapie am Herzen – 579

34.1.2 Experimentelle Daten zur Zellersatztherapie mit multipotenten Zellen – 581

34.2 Tissue engineering – 582

34.2.1 Myokard – 582

34.2.2 Herzklappen und Gefäße – 582

Zusammenfassung – 582

Literatur – 583

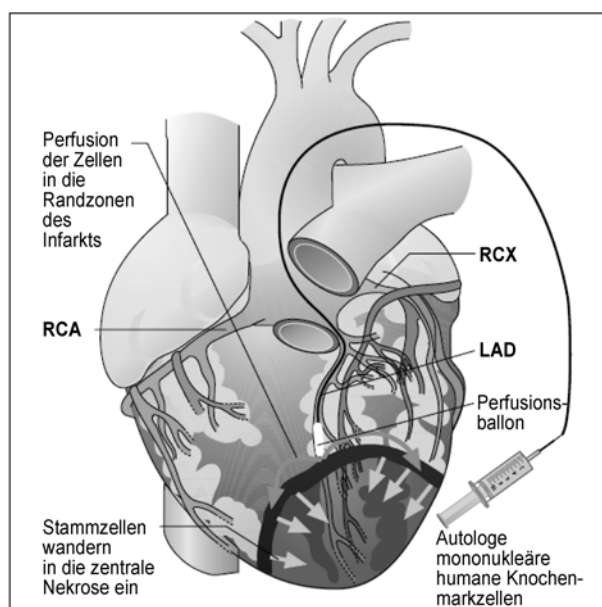
Die aktuellen medikamentösen und interventionellen Therapiekonzepte verschiedener Herzerkrankungen wie Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz verfolgen vor allem das Ziel, die bestehende Herzfunktion zu erhalten bzw. eine Verschlechterung der Herzfunktion zu verhindern oder zu verlangsamen. Lediglich bei der akuten Myokarditis oder beim Ersatz einer defekten Herzklappe oder schließlich durch eine Herztransplantation ist im Verlauf oder als unmittelbares Therapieergebnis eine zum Teil deutliche Verbesserung der Herzfunktion zu erwarten. Die Regeneration von Herzmuskelgewebe durch eine Zelltherapie stellt dagegen ein im Ansatz völlig neuartiges Therapieverfahren dar. Die Grundlage einer solchen Therapie besteht darin, untergegangene Herzmuskelzellen durch das Einbringen neuer Zellen zu ersetzen und dadurch die Myokardfunktion zu verbessern. Zu diesem Zweck wurden sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien verschiedene Zelltypen auf verschiedene Arten in erkrankte Herzen injiziert.

34.1 Zelltherapie zur Myokardregeneration

34.1.1 Klinische Studien zur Zelltherapie am Herzen

Die ersten tierexperimentellen Untersuchungen zur Zelltherapie am Herzen wurden mit Skelettmyoplasten durchgeführt (Marelli et al. 1992). Skelettmyoplasten haben den großen Vorteil, dass sie autolog (ohne eine Abstoßungsreaktion befürchten zu müssen) eingesetzt werden können und dass sie *in vitro* proliferieren. Nachdem erste vielversprechende tierexperimentelle Untersuchungen vorlagen (Taylor et al. 1998), war es Philippe Menasche, der als erster eine Therapie mit Skelettmyoplasten bei einem Patienten nach Myokardinfarkt durchführte (Menasche et al. 2001). In einer darauf folgenden größeren Studie fiel allerdings auf, dass die Patienten nach Zelltherapie vermehrte kardiale Arrhythmien hatten. Dieses Arrhythmiepotential der Skelettmyoplasten beruht am ehesten darauf, dass keine vollständige Kopplung der Zellen mit dem Empfängermyokard eingegangen werden kann (Leobon et al. 2003). Dennoch waren die funktionellen Ergebnisse so vielversprechend, dass die multizentrische randomisierte MAGIC-Studie durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden Patienten nach Myokardinfarkt mit einer linksventrikulären Auswurfraction $\leq 35\%$ eingeschlossen, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten. Sie wurden nach der Bypassoperation entweder mit einer geringen (400×10^6) oder mit einer

hohen Dosis Skelettmyoplasten (800×10^6) oder mit Placebo behandelt. Insgesamt wurden 97 Patienten in die Studie eingeschlossen, dann wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, da Zwischenanalysen darauf hinwiesen, dass kein positiver Effekt der Zelltherapie zu erwarten war. Zusammen mit der Zelltherapie erhielten die Patienten zum Schutz vor Arrhythmien einen AICD. 30 Tage und 6 Monate nach Therapie gab es keinen Unterschied im Auftreten von ventrikulären Arrhythmien, keinen Unterschied in der Verbesserung der Wandbewegung und keinen Unterschied in der Verbesserung der LV-Auswurfraction (zwischen 3 und 5%). Jedoch nahm das linksventrikuläre enddiastolische Volumen in der Patientengruppe, die mit einer hohen Zelldosis behandelt wurde, stärker ab als in der Placebogruppe. Das gleiche galt für das systolische Volumen. Damit scheint die Zelltherapie mit Skelettmyoplasten zwar ein gewisses Potential bei der Therapie des chronischen Myokardinfarktes zu haben, jedoch stellt der Abbruch der MAGIC-Studie für diesen Zelltyp einen schweren Rückschlag dar, so dass zunächst eine Weiterentwicklung des Sys-



■ **Abb. 34.1.** Technik der intrakoronaren Zelinjektion nach Strauer et al. (2001). Über einen Over-the-Wire-Ballonkatheter wird die Zellsuspension bei eröffnetem Ballon distal des Ballons in das Koronarsystem injiziert. Die Gefäßokklusion wird für 3 min aufrechterhalten, danach wird der Ballon abgelassen, und es kommt zur Reperfusion des Gefäßes

Tab. 34.1. Wichtige klinische Studien, die bisher zur Therapie des akuten Myokardinfarkts mit intrakoronarer Knochenmarkzellinjektion durchgeführt wurden, und Eckpunkte des Studiendesigns (Zahl der Patienten, Zeit nach Myokardinfarkt bis zur Reperfusion und bis zur Zellinjektion, Zahl der injizierten Zellen und Zahl der injizierten CD34-positiven Zellen)

	Zeit bis zur Reperfusion seit Auftreten der Symptome	Zeit bis zur Zellinjektion	Zahl der injizierten Zellen	Zahl der CD34-positiven Zellen
Stauer et al., Circulation 2002 (n=10)	12 ± 10 h (im Mittel)	5–9 Tage	6–7 inj, 2–3 ml jeweils 2,8 ± 2,2×10 ⁷ MNC	0,6×10 ⁶
TOPCARE-AMI, Assmus et al. Circulation 2002 (n=20)	25 ± 29 h (median 15 h)	4,3 ± 1,5 Tage (104 ± 48 h)	3 inj, 3,3 ml jeweils 245 ± 72×10 ⁶ Zellen	7,4×10 ⁶
BOOST, Wollert et al., Lancet 2004 (n=67)	9,8 h (median)	4,8 ± 1,3 Tage	4–5 inj, 2,4–4 min, 3 min Reperf., jeweils 24,6 ± 9,4×10 ⁸ Zellen	9,5×10 ⁶
Janssens et al., Lancet 2006 (n=67)	3,7 h (median)	1–2 Tage	3×3,3 ml, 172 ± 72 × 10 ⁶ MNC, 3 min. In-fusion, 3 min. Reperf.	2,8×10 ⁶
ASTAMI, Lunde et al., NEJM 2006 (n=100)	3,5 h (2–12 h)	6 Tage (median)	Intermitt. Balloninflation/68×10 ⁶ Zellen (median)	0,7×10 ⁶
REPAIR-AMI, Schächinger et al., NEJM 2006 (n=204)	4,5 h (median) (im Mittel 7,5 ± 8,0)	4,3 ± 1,3 Tage (median 4,0)	3 Inj. mit 3,3 ml jeweils, 236 ± 176×10 ⁶ Zellen (median: 198×10 ⁶)	3,6×10 ⁶
REGENT- Studie, Tendra et al., Eur Heart J 2009 (n=200)	5 h (median) 1,7–18,3	3–12 Tage (7 Tage median)	3 Inj. à 3,3 ml, 1,78×10 ⁸ unselected, 1,9×10 ⁶ selected (CD34+CXCR4+)	1,9×10 ⁶ (CD34+CXCR4+)

tems im Tierexperiment erfolgen muss, bevor neue groß angelegte klinische Studien durchgeführt werden können.

Die ersten klinischen Studien, die überhaupt zur Zelltherapie am Herzen durchgeführt worden sind, wurden mit Knochenmarkzellen begonnen, zunächst mit intramyokardialer Injektion durch Hamano et al. (2001). Schon sehr frühzeitig zeigte sich, dass dieser Zelltyp auch intrakoronar applizierbar ist (Strauer et al. 2001), so dass ein im Vergleich zur intramyokardialen Injektion sehr einfacher Applikationsweg zur Verfügung stand. Die ersten größeren klinischen Studien brachten vielversprechende Ergebnisse beim Einsatz von Knochenmarkzellen nach akutem Myokardinfarkt (Assmus et al. 2002; Wollert et al. 2004), so dass inzwischen sogar einige große doppelblinde randomisierte Studien durchgeführt wurden, die jedoch unterschiedliche Ergebnisse zeigten (Lunde et al. 2006; Janssens et al. 2006; Schächinger et al. 2006). Die größte Studie ist die REPAIR-AMI-Studie, in der über 200 Patienten doppelblind randomisiert nach akutem ST-Hebungsinfarkt entweder eine Placeboinjektion oder eine intrakoronare Zellinjektion erhielten. Beim primären Endpunkt, der linksventrikulären Auswurfraction, zeigte sich nach 4 Monaten eine stärkere Verbesserung der therapierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (+6% gegenüber +3%). Eine genauere Analyse ergab, dass vor allem die Patienten mit einer LV-Auswurfraction < 49%, also mit größerem Myokardschaden, profitierten. Bei einer zusätzlichen Analyse der klinischen Endpunkte fand sich interessanterweise, dass eine erneute Revaskularisation bei den Patienten, die mit Knochenmarkzellen behandelt worden waren, seltener auftrat als bei den Kontrollpatienten. Entsprechend war die Gefahr des Todes oder des erneuten Myokardinfarktes geringer bei den zelltherapierten Patienten (Schächinger et al. 2006). Im Gegensatz zu diesen vielversprechenden Ergebnissen wurde die Myokardfunktion in den beiden anderen doppelblind placebo-kontrollierten Studien nicht durch eine Zelltherapie verbessert. Es gibt verschiedene Gründe, die diese diskrepanten Ergebnisse erklären könnten. Einige Charakteristika der Studien sind in **Tab. 34.2** wiedergegeben. Beispielsweise könnten die Zahl der eingesetzten Zellen, die Art der Zellaufbereitung und der

Zeitpunkt der Zellinjektion nach Infarkt eine Rolle spielen. Damit ist die Zahl der unbekanntenen Einflussgrößen bei der Therapie des akuten Myokardinfarkts mit Knochenmarkzellen noch so hoch, dass man sicherlich nicht von einem gesicherten und etablierten Therapieverfahren sprechen kann. Die Weiterführung der klinischen Studien scheint aber angesichts der großen Patientenzahl, denen mit diesem neuen Therapieverfahren geholfen werden könnte, und angesichts der bisher beobachteten ausgesprochen geringen Komplikationsrate gerechtfertigt.

Die Knochenmarkzelltherapie nach Myokardinfarkt ist weiterhin ein experimentelles Verfahren, dessen Wirksamkeit bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen ist. Es ist jedoch so vielversprechend, dass weitere klinische und präklinische Studien durchgeführt werden sollten.

Bei der Diskussion einer Knochenmarkzelltherapie nach Myokardinfarkt darf jedoch nicht vergessen werden, dass man ursprünglich »auszog«, um abgestorbenes Herzmuskelgewebe zu ersetzen. Dass dieses mit Knochenmarkzellen möglich wäre, ließen die Daten aus der Arbeitsgruppe von Piero Anversa vermuten, die bei Mäusen eine Differenzierung von Knochenmarkzellen in Herzmuskelzellen beobachtet haben (Orlic et al. 2001). Allerdings zeigte sich in daran anschließenden Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, dass eine solche Differenzierung von Knochenmarkzellen wenn überhaupt nur in sehr, sehr geringer Menge möglich ist (Murry et al. 2004; Nygren et al. 2004). Zu diesen Daten passen Beobachtungen, dass der Verbleib von Knochenmarkzellen nach Injektion in infarzierte Herzmuskelareale nur sehr gering ist, so dass schon rein quantitativ ein Zellersatz mit funktionellem Nutzen nicht möglich erscheint (Müller-Ehmsen et al. 2006). Inzwischen ist es weitläufige Meinung, dass die Verbesserung der LV-Funktion nach einer Knochenmarkzelltherapie bei Myokardinfarkt (sofern sie denn vorhanden ist) eher durch parakrine Effekte der Zellen, denn durch einen Ersatz funktioneller Kardiomyozyten hervorgerufen wird.

Schließlich gibt es noch weitere Aspekte, die zu einer aufmerksam kritischen Betrachtung der bisherigen und zukünftigen

34.1 · Zelltherapie zur Myokardregeneration

Studienergebnisse Anlass geben sollten. Wie bereits zuvor diskutiert, ist es Strauer et al. mit der Entwicklung der Technik einer intrakoronaren Knochenmarkzellinjektion gelungen, einen einfachen und komplikationsarmen Applikationsweg zu definieren, der die breite Anwendung dieser Therapieform und die Durchführung großer klinischer Studien überhaupt erst ermöglicht hat (Strauer et al. 2001). Dieses geschah zu einem Zeitpunkt, als nahezu alle tierexperimentellen Studien noch mit einer intramyokardialen Injektionstechnik gearbeitet haben. Entsprechend wurden bis heute wahrscheinlich deutlich mehr Patienten als Tiere mit einer intrakoronaren Knochenmarkzellinjektion behandelt, so dass die Daten zum therapeutischen Nutzen dieser Applikationsform ausschließlich aus Patientenstudien (mit einer ja zwangsläufig immer eher heterogenen Population) stammen. Darüber hinaus ist in Großtierstudien (am Schwein) recht eindeutig belegt, dass die intrakoronare Applikation der Knochenmarkszellen im Hinblick auf den Zellverbleib weniger effektiv ist als die intramyokardiale Injektion (Hou et al. 2005; Müller Ehmsen et al. 2005). Und schließlich stellt sich die Frage, ob eine intrakoronare Injektion unreifer Knochenmarkszellen überhaupt Sinn macht, wenn wir doch wissen, dass unreife Progenitorzellen (wenn auch in deutlich geringerer Zahl) auch im peripheren Blut des Menschen zirkulieren. Zum Beispiel lässt sich mit einigen Annahmen für die hämatopoetischen CD34-positiven Zellen errechnen, wie lange der wiederhergestellte Koronarfluss benötigt, um genauso viele Vorläuferzellen zum Infarktareal zu transportieren, wie in den klinischen Studien injiziert werden (■ Tab. 34.2). Bei einem angenommenen koronaren Blutfluss von 100 ml/min für eines der drei großen Hauptgefäße LAD, RCX und RCA und bei 0,05% CD34-positiven Zellen im peripheren Blut (mit 10.000 Leukozyten/ μ l) ergibt sich ein »Angebot« CD34-positiver Zellen im Areal eines großen Herzkranzgefäßes von $0,5 \times 10^6$ Zellen/min oder 30×10^6 /h. Das heißt innerhalb einer Stunde fließen zwischen 3- und 60-mal so viele Zellen durch das wiedereröffnete Koronargefäß, wie bei der intrakoronaren Applikation injiziert werden (■ Tab. 34.2).

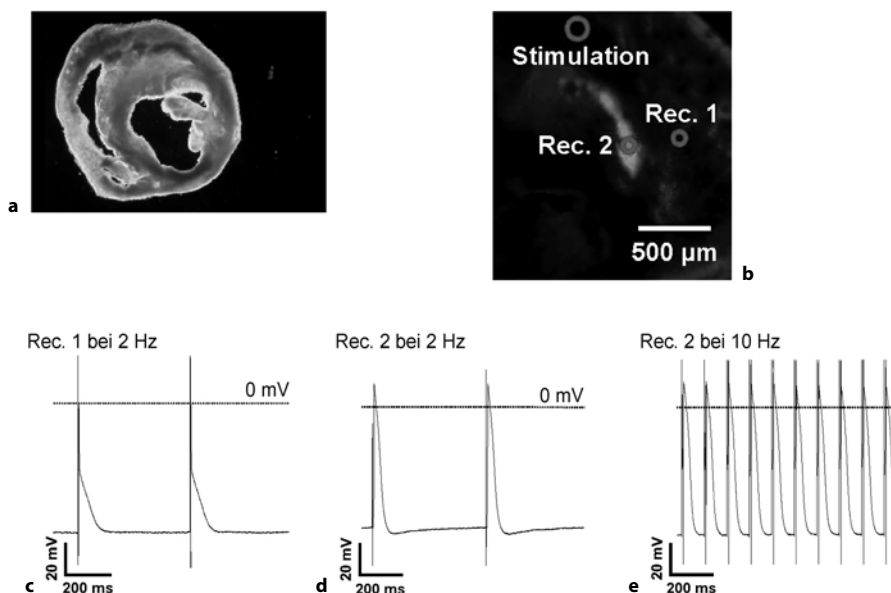
Die Frage, warum es unter diesen Umständen noch erforderlich sein sollte, die Zellen aus dem Knochenmark zu entnehmen und bei einer erneuten Intervention in das Koronargefäß zu injizieren, muss erlaubt sein, auch wenn bei dieser Berechnung natürlich einige vereinfachte Annahmen gemacht wurden, die so in der Summe wohl nicht haltbar sind (z. B. finden sich nicht alle Knochenmarkszellen im peripheren Blut, ebenso könnten die Bolusgabe der Zellen mit kurzzeitig sehr hoher Zellkonzentration oder der intermittierende Ballonverschluss des Gefäßes bei der Zellapplikation eine besondere Bedeutung für den Therapieerfolg haben...).

⚠ Cave

Die intrakoronare Knochenmarkzelltherapie ist noch ein experimentelles Verfahren, dessen zukünftige Bedeutung derzeit nicht absehbar ist. Einerseits ist es möglich, dass es zur Standardtherapie nach Myokardinfarkt gehören wird, andererseits ist nicht auszuschließen, dass in weiteren Studien die Wirkungslosigkeit dieser Therapie belegt wird und diese innovative Therapieoption ebenso verworfen werden muss wie vor einigen Jahren die intramyokardiale Laserrevaskularisation. Daher und trotz vielversprechender experimenteller Ansätze und vielversprechender Ergebnisse klinischer Studien sollte die Zelltherapie zur Myokardregeneration weiterhin nur im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden.

34.1.2 Experimentelle Daten zur Zellersatztherapie mit multipotenten Zellen

Die eigentliche Intention der kardialen Zelltherapie ist es, untergegangenes Herzmuskelgewebe durch das Einbringen neuer kontraktile Zellen zu ersetzen. Diesem Auftrag können Zellen aus dem Knochenmark wahrscheinlich nicht gerecht werden (► Abschn. 34.1.1). Grundsätzlich scheint ein solcher regenerativer Therapieansatz jedoch möglich. So konnten zum Beispiel neonatale



■ **Abb. 34.2a–e.** Elektrische Kopplung transplanteder embryonaler Kardiomyozyten (markiert durch grün fluoreszierendes Protein). **a** Lebender, kontrahierender Gewebeschnitt eines Mausherzen. **b** Lokalisation der Stimulations- und einer Aufnahmeelektrode in einer gesunden

Empfängerzelle (Rec. 1) und in einer Spenderzelle (Rec. 2). **c** Nachweis der elektrischen Impulsübertragung bei 2 Hz auf die gesunde Empfängerzelle. **d** Nachweis der elektrischen Impulsübertragung bei 2 Hz auf eine Spenderzelle. **e** Wie **d** bei 10 Hz

Herzmuskelzellen nach Injektion in infarzierte Rattenherzen auch noch nach 6 Monaten als Gewebsinsel nachgewiesen werden und zu einer Verbesserung der LV-Funktion beitragen (Müller-Ehmsen et al. 2002). Auch eine elektrische Kopplung unreifer Herzmuskelzellen an das Empfängermyokard ist möglich (Rubart et al. 2003), allerdings nur wenn die Zellen in die Randgebiete des Infarkts nahe den überlebenden Empfängerkardiomyozyten injiziert werden (Halbach et al. 2007) (■ Abb. 34.2).

Dieses therapeutische Potential fetaler oder neonataler Herzmuskelzellen, die aus verständlichen Gründen nicht für eine Therapie beim Menschen zur Verfügung stehen, lässt sich im Grundsatz auf Kardiomyozyten übertragen, die aus embryonalen Stammzellen gewonnen wurden (Kolossov et al. 2006). Abgesehen von allen ethischen Diskussionen hat jedoch auch dieser Zelltyp einige Nachteile, wie z. B. den relativ großen Aufwand zur Gewinnung dieser Zellen oder ihre stärkere Empfindlichkeit gegenüber fetalen oder neonatalen Kardiomyozyten, so dass sie nach Zelltransfer in deutlich geringerer Zahl überleben. Darüber hinaus können Kardiomyozyten aus embryonalen Stammzellen zu einer Tumorentwicklung im Herzen führen, die vorwiegend auf eine Verunreinigung durch undifferenzierte embryonale Stammzellen zurückzuführen ist (Kolossov et al. 2006). Schließlich besteht das Problem des heterologen Ursprungs, das heißt, sie würden ohne Immunsuppression rasch vom Immunsystem des Empfängers abgestoßen.

Abhilfe in diesem letzten Punkt kann nur das ethisch noch umstrittenere therapeutische Klonen, welches 10 Jahre nach dem Schaf Dolly nun auch bei menschlichen Zellen erfolgreich durchgeführt wurde (French et al. 2008), oder ein erst kürzlich entdeckter und entwickelter Zelltyp, die induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS), bringen. iPS können durch genetische Manipulation aus unterschiedlichen adulten somatischen Zellen, z. B. Haut- oder Bindegewebszellen, gewonnen werden (Takahashi u. Yamanaka 2006; Wernig et al. 2007) und haben ein ähnliches pluripotentes Differenzierungspotential wie embryonale Stammzellen. Im Gegensatz zu diesen sind sie jedoch auch beim Menschen ethisch unbedenklich zu gewinnen und können so zur Zelltherapie in einem autologen System, d. h. ohne Immunsuppression, verwendet werden. Das entscheidende Problem bei diesem Zelltyp liegt bisher noch in der zwar definierten, aber gravierenden genetischen Manipulation der Zellen, die fürchten lässt, dass diese in vivo auch ein Potential zur Tumorbildung haben könnten (Park et al. 2008).

34.2 Tissue engineering

34.2.1 Myokard

Ein anderer Ansatz zur Regeneration von Herzmuskelgewebe ist das tissue engineering. Statt wie bei der Zelltherapie isolierte Zellen in Suspension in das betroffene Areal zu injizieren, wird beim tissue engineering zunächst in vitro ein multizelluläres Gewebe hergestellt, welches dann als »patch« oder Gewebeflicken zur Unterstützung des geschädigten Muskels eingesetzt werden kann. Erste tierexperimentelle Ergebnisse zeigten, dass solche Gewebeflicken zu einer Verbesserung der Myokardfunktion nach Infarkt beitragen kann (Zimmermann et al. 2006). Jedoch bereitet die Befestigung der gezüchteten Gewebstücke Probleme, so dass sich hier im direkten Vergleich noch zeigen muss, ob die Injektion der isolierten Zellen oder die vorherige Bildung eines Gewebe-

verbandes vorteilhafter ist. Interessant ist auch der 2008 publizierte Ansatz, aus isolierten Herzmuskelzellen ein ganzes Herz zu rekonstruieren. Ansatzweise ist dieses der Arbeitsgruppe von Doris Taylor gelungen: Nach Dezellularisierung eines Rattenherzens wurden neue (neonatale) Herzmuskelzellen in der verbliebenen Extrazellulärmatrix angesiedelt, die sogar zu einer (wenn auch geringen) Kontraktion des Herzens führten (Ott et al. 2008). Der Weg von hier aus zu einem vollständigen Organ aus der Retorte ist jedoch noch sehr, sehr weit, und es bleibt fraglich, ob er überhaupt eines Tages Realität werden sollte.

- Grundsätzlich bestehen beim Tissue engineering von Myokardgewebe die gleichen Probleme wie bei dem Bestreben, Herzmuskelgewebe durch eine Zellersatztherapie zu regenerieren. Bei beiden Verfahren wird ein Zelltyp benötigt, der ethisch vertretbar gewonnen werden kann und der in der Lage ist, zu Herzmuskelzellen zu differenzieren. Während embryonale Stammzellen zwar den biologischen Anforderungen genügen, aber die Probleme der heterologen Herkunft (Abstoßung) und der ethischen Umstrittenheit haben, kommen nach heutigem Wissensstand dafür nur die neuen induzierten pluripotenten Stammzellen in Betracht.

34.2.2 Herzklappen und Gefäße

Weiter fortgeschritten als das Tissue engineering des ganzen Herzens oder des Myokards sind die Bestrebungen, Herzklappen oder Gefäße zu rekonstruieren (Teebken et al. 2005). Häufig bildet auch hier eine vom Mensch oder einem großen Tier stammende dezellularisierte Matrix die Grundlage für die Gewebserzeugung. Diese müssen dann in Kultur oder in vivo mit autologen Zellen (Fibroblasten, Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen) des Gewebsempfängers wieder besiedelt werden, um erstens eine große Stabilität, zweitens eine große Durabilität und drittens eine geringe Thrombogenität zu erreichen (Teebken et al. 2005). Immerhin gibt es insbesondere bei den Herzklappen und hier besonders in der mechanisch weniger beanspruchten Pulmonalklappenposition bereits schon einige gute Erfahrungen mit Gewebe, das durch Tissue engineering erzeugt wurde (Dohmen et al. 2007), so dass in Zukunft auch auf diesem Sektor weitere deutliche Fortschritte zu erwarten sind.

Zusammenfassung

Insgesamt gibt es also zahlreiche Ansätze, mit denen eine Myokardregeneration durch Zelltransfer oder durch Tissue engineering gelingen könnte. Bei der Therapie des Myokardinfarkts ist die intrakoronare Injektion von Knochenmarkzellen klinisch am besten untersucht. Jedoch ist das Potential dieser Zellen zur Kardiomyozytendifferenzierung eingeschränkt. Hier gilt es nun, in großen multizentrischen randomisierten Endpunktstudien zu ermitteln, ob eine Injektion von Knochenmarkzellen tatsächlich einen therapeutischen Nutzen für Patienten nach Myokardinfarkt haben kann. Der Ersatz von Herzmuskelgewebe mit Zellen, die definitiv zu Herzmuskeln differenzieren können, ist dagegen noch weit von jeder klinischen Applikation entfernt. Hier muss in Grundlagenuntersuchungen ermittelt werden, wie eine große Zahl differenzierter Zellen gewonnen werden kann, wie möglichst autologe Zellen gewonnen werden können und wie diese in das Myokard

eingebraucht werden müssen, um einen tatsächlichen funktionellen Beitrag zur Kontraktilität zu leisten. Ebenso muss insbesondere bei den undifferenzierten embryonalen Stammzellen eine unkontrollierte Proliferation verhindert werden, die die Gefahr einer Tumorbildung bergen würde. Wie in anderen Bereichen der regenerativen Medizin ist auch in den Bereichen der kardialen Zelltherapie und des Tissue engineering in den nächsten Jahren mit großen Fortschritten zu rechnen. Es muss sich jedoch noch zeigen, welcher Zelltyp für die Therapie nach Myokardinfarkt am besten geeignet ist und wie und wann diese Zellen in das Myokard appliziert werden müssen, um einen langfristigen therapeutischen Nutzen für die Patienten zu erbringen.

Literatur¹

- Dohmen PM, Lembcke A, Holinski S et al. (2007) Mid-term clinical results using a tissue-engineered pulmonary valve to reconstruct the right ventricular outflow tract during the Ross procedure. *Ann Thorac Surg* 84: 729–736
- Halbach M, Pfannkuche K, Pillekamp F (2007) Electrophysiological maturation and integration of murine fetal cardiomyocytes after transplantation. *Circ Res*
- Kolossov E, Bostani T, Roell W et al. (2006) Engraftment of engineered ES cell-derived cardiomyocytes but not BM cells restores contractile function to the infarcted myocardium. *J Exp Med* 203: 2315–2327
- Müller-Ehmsen J, Peterson KL, Kedes L et al. (2002) Rebuilding a damaged heart: long-term survival of transplanted neonatal rat cardiomyocytes after myocardial infarction and effect on cardiac function. *Circulation* 105: 1720–1726
- Ott HC, Matthiesen TS, Goh SK et al. (2008) Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med*
- Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126: 663–676
- Teebken OE, Wilhelmi M, Haverich A (2005) Tissue engineering for heart valves and vascular grafts. *Chirurg* 76: 453–466
- Zimmermann WH, Melnychenko I, Wasmeier G et al. (2006) Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nat Med* 12: 452–458

1 Eine Liste mit umfangreichem, weiterführendem Literatur-Material liegt vor. Bei Interesse können Sie sich gern an den Autor wenden: jochen.mueller-ehmsen@uk-koeln.de

