

P. FEINDT ■ F. HARIG ■ M. WEYAND ■ (Hrsg.)

---

**Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung  
der Herz-Lungen-Maschine**

P. FEINDT F. HARIG M. WEYAND (Hrsg.)

# **Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine**

MIT 57 ABBILDUNGEN UND 80 TABELLEN

STEINKOPFF  
DARMSTADT

Prof. Dr. med. PETER FEINDT  
Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie  
Universitäts-Klinikum Düsseldorf  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstrasse 5  
40225 Düsseldorf

Dr. med. FRANK HARIG  
Prof. Dr. med. MICHAEL WEYAND  
Zentrum für Herzchirurgie Erlangen-Nürnberg  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

ISBN 3-7985-1504-2 Steinkopff Verlag Darmstadt

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek  
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.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.

Steinkopff Verlag Darmstadt  
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media

[www.steinkopff.springer.de](http://www.steinkopff.springer.de)

© Steinkopff Verlag Darmstadt 2006  
Printed in Germany

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.

Redaktion: Dr. Annette Gasser Herstellung: Klemens Schwind  
Umschlaggestaltung: Erich Kirchner, Heidelberg  
Satz: K + V Fotosatz GmbH, Beerfelden

SPIN 11405467

85/7231-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

---



# Geleitwort

Die Arbeitsgruppe „Extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie gehört seit ihrer Gründung im Jahre 1997 zu den ganz besonders engagierten und auch erfolgreichen Gemeinschaften der Fachgesellschaft. Diese Aktivitäten sind nicht nur durch gut organisierte und erfolgreiche jährliche Arbeitstagungen belegt, sondern auch durch wissenschaftliche Publikationen, von denen das vorliegende Buch das dritte in einer Reihe darstellt.

Die Arbeitsgemeinschaft hat es sich zum Ziel gesetzt, das breite Themenfeld, welches unter dem Titel „Extrakorporale Zirkulation und mechanische Kreislaufunterstützung“ zusammengefasst ist, in wissenschaftlich begründeter, gründlicher Arbeit zu analysieren und zu beschreiben und in Empfehlungen für die tägliche Praxis der herzchirurgischen Zentren umzusetzen. Dies ist den Beteiligten auch in diesem Buch wieder in hervorragender Weise gelungen.

Auf den ersten Blick scheint die Thematik einfach darzustellen und uniform zu empfehlen zu sein, jedoch hat die Erfahrung vergangener Jahre gezeigt, dass sie sich in der Realität als außerordentlich komplex erweist. Dies hängt sicherlich z. T. mit der individuellen Entwicklung in den verschiedenen Herzzentren zusammen – sowohl im nationalen als auch im internationalen Bereich. Verstärkt wird diese Tatsache aber vor allem auch durch die stetige technologische Weiterentwicklung und den sich daraus ergebenden neuen Aspekten.

Insofern sind die Bemühungen nicht hoch genug zu bewerten, hier zum einen eine Übersicht zu vermitteln und zum anderen dennoch Empfehlungen für den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine in der täglichen Praxis zu geben.

Auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt muss festgestellt werden, dass im formal-strengen Sinne Leitlinien mit hohem, evidenzbasiertem Niveau noch nicht erstellt werden können. Hierzu ist aber der Weg für die nächsten Jahre vorgezeichnet und sollte unter bewährter Mithilfe, z. B. der AWMF, auch konsequent beschritten werden. Diese Feststellungen beeinträchtigen jedoch in keiner Weise den hohen Standard des bereits Erreichten.

Die Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie bedankt sich bei all denen, die zum Gelingen dieses ausgezeichneten Werkes beigetragen haben, gratuliert ihnen zu diesem dritten Buch ihrer Arbeitsgemeinschaft und wünscht dem Werk den verdienten Erfolg!

Duisburg, im Mai 2006

Prof. Dr. A. KRIAN  
Präsident der DGTHG

---



# Vorwort

Die 1997 gegründete Arbeitsgruppe für Extrakorporale Zirkulation (EKZ) und mechanische Kreislaufunterstützung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hat es sich zur Aufgabe gemacht, das Verfahren „Extrakorporale Zirkulation“ auf ein wissenschaftlich begründetes Fundament zu stellen. Ziel dieses Buches ist es, die „Extrakorporale Zirkulation“, die auch nach 50 Jahren klinischer Anwendung immer noch sehr zentrumsspezifisch angewandt wird, im Hinblick auf eine zukünftige europäische Standardisierung durch Leitlinien zu harmonisieren.

Im Rahmen dieser Arbeit erscheint nun im Juni 2006 der vorliegende dritte Band, nachdem bereits im Januar 2001 ein Band mit dem Titel „Extrakorporale Zirkulation – wissenschaftlich begründet?“ und im April 2003 der Titel „Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung“ publiziert wurden. Aufbauend auf den Band aus dem Jahr 2001 werden in den ersten 6 Kapiteln die Grundlagen (entsprechend der „Basic science“) und in den folgenden 20 Kapiteln die Klinische Anwendung der EKZ (entsprechend dem „Clinical programme“ der Ausbildungsrichtlinien des European Board of Cardiovascular Perfusion – EBCP) nach Evidenz-basierten Kriterien dargestellt.

Es ist bemerkenswert, dass an insgesamt 26 Kapiteln dieses Buches 50 Autoren verschiedener Fachrichtungen mitgearbeitet haben. Neben Herzchirurgen und Kardiotechnikern haben Kardiologen, Kardioanästhesisten und Experten für Materialkunde mitgewirkt. Es konnte die Erfahrung und Expertise aus 14 Kliniken in der gesamten Bundesrepublik eingebracht werden. Darauf begründen die Herausgeber die Hoffnung auf einen breiten Konsens.

Wir bedanken uns bei allen Autoren für die hervorragende Mitarbeit. Unser Ziel ist es, auch schwierige Themen für die fachlich interessierte Leserschaft auf aktuellem Stand darzustellen und daraus Empfehlungen zu erarbeiten.

Besonderer Dank gilt dem Steinkopff Verlag und hier besonders Frau Dr. rer. nat. Annette Gasser, die unermüdlich die Arbeit der Autoren und der Herausgeber unterstützt hat.

Ebenso haben die Herausgeber verschiedenen Firmen zu danken, die durch ihr finanzielles Engagement die Publikation zu erschwinglichen Preisen möglich gemacht haben. Hier sind folgende Firmen zu nennen: Datascope, Life Systems Medizintechnik-Service, Maquet Cardiopulmonary, Medtronic Deutschland, Sorin Group Deutschland und WKK Perfusionservice.

Düsseldorf und Erlangen, im Mai 2006

PETER FEINDT

FRANK HARIG

MICHAEL WEYAND

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Kardiovaskuläre Pharmakologie</b> .....	<b>1</b>
	F. CUSTODIS, M. BÖHM	
	1.1 Einleitung .....	1
	1.2 ACE-Hemmer .....	1
	1.2.1 Wirkmechanismen .....	2
	1.2.2 Anwendungsgebiete .....	3
	1.3 AT1-Rezeptor-Antagonisten .....	5
	1.3.1 Wirkmechanismen .....	6
	1.3.2 Anwendungsgebiete .....	7
	1.4 Betarezeptorenblocker .....	8
	1.4.1 Rezeptorselektivität .....	8
	1.4.2 Intrinsische Aktivität .....	9
	1.4.3 Lipophilie .....	10
	1.4.4 Vasodilatation und antioxidative Effekte ..	10
	1.4.5 Wirkmechanismen .....	11
	1.5 Diuretika .....	13
	1.5.1 Thiaziddiuretika .....	13
	1.5.2 Schleifendiuretika .....	13
	1.5.3 Kalium sparende Diuretika .....	15
	1.5.4 Aldosteronantagonisten .....	15
	1.6 Kalziumantagonisten .....	16
	1.6.1 Dihydropyridine .....	16
	1.6.2 Phenylalkylamine und Benzothiazepine ...	17
	1.7 Herzglykoside .....	18
	1.7.1 Wirkmechanismen .....	18
	1.7.2 Anwendungsgebiete .....	20
	1.8 Antianginosa .....	20
	1.8.1 Nitrate .....	20
	1.8.2 Molsidomin .....	21
	1.8.3 Nitroprussidnatrium .....	22
	1.9 Lipidsenker .....	22
	1.9.1 Statine .....	22
	1.9.2 Ezetimib .....	23

1.10	Thrombozytenaggregationshemmer . . . . .	24
1.10.1	Acetylsalicylsäure (ASS) . . . . .	25
1.10.2	ADP-Rezeptor-Antagonisten . . . . .	26
1.10.3	GPIIb/IIIa-Inhibitoren . . . . .	26
1.11	Literatur . . . . .	27

**2**

**Kardiovaskuläre Pathophysiologie . . . . . 31**

**Allgemeine Physiologie und Pathophysiologie . . . . . 31**

A. GONSCHOREK, T. STRECKER

2.1	Einführung . . . . .	31
2.2	Elektromechanische Kopplung . . . . .	31
2.3	Erregungsbildung und -leitung . . . . .	32
2.4	Nervale Versorgung . . . . .	33
2.5	Elektrokardiogramm (EKG) . . . . .	34
2.6	Druck-Volumen-Beziehungen . . . . .	35
2.7	Druck-Volumen-Diagramm und Autoregulation der Herzarbeit . . . . .	36
2.8	Frank-Starling-Mechanismus . . . . .	37
2.9	Das Herz als endokrines Organ . . . . .	38
2.10	Koronardurchblutung . . . . .	38
2.11	Koronare Herzkrankheit . . . . .	39
2.12	Rhythmusstörungen . . . . .	39
2.13	Herzinsuffizienz . . . . .	40
2.14	Infektiöse Endokarditis . . . . .	41
2.15	Rheumatisches Fieber . . . . .	41
2.16	Erworbene Herzklappenfehler . . . . .	41
2.17	Perikarditis . . . . .	43
2.18	Kardiomyopathie . . . . .	43
2.19	Literatur . . . . .	44

**Spezielle Pathophysiologie  
der Extrakorporalen Zirkulation . . . . . 44**

C. ENSMINGER, R. BUCHERT, S. M. ENSMINGER

2.20	Einleitung . . . . .	44
2.21	Blutströmung unter künstlichen Kreislaufbedingungen . .	46
2.21.1	Künstliche Oberflächen und Fremdmaterialien . . . . .	46
2.21.2	Blutströmung während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) . . . . .	47
2.21.3	Antikoagulation . . . . .	48
2.21.4	Normothermie oder Hypothermie? . . . . .	49
2.21.5	pH-Management und Elektrolythaushalt . .	50

2.22	Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auf die Blutbestandteile	51
2.22.1	Erythrozyten	51
2.22.2	Thrombozyten	52
2.22.3	Leukozyten	56
2.22.4	Plasmaproteine	57
2.23	Immunologische Aktivierung	57
2.23.1	Das Kinin-Kallikrein-System	58
2.23.2	Das fibrinolytische System	59
2.23.3	Das Komplementsystem	60
2.23.4	Entzündungsmediatoren (Zytokine)	61
2.23.5	Endotoxine	63
2.23.6	Stickstoffmonoxid	64
2.23.7	Apoptose	64
2.24	„Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS)	64
2.24.1	Definition	64
2.24.2	Klinische Aspekte	65
2.24.3	Pathophysiologische Aspekte	65
2.24.4	Hypothese der immunologischen Dissonanz	66
2.25	Medikamente	67
2.25.1	Glukokortikoide	67
2.25.2	Proteaseinhibitoren	67
2.25.3	Phosphodiesterasehemmer	68
2.25.4	Antioxidanzien	69
2.25.5	Komplement-Inhibitoren	69
2.25.6	Natrium-Nitroprussid	70
2.26	Literatur	70

**3**

### **Perioperative Hämostasestörungen und Transfusion in der Kardiochirurgie** . . . . . 77

C. SUCKER

3.1	Ursachen perioperativer Blutungen in der Kardiochirurgie	77
3.2	Erworbene Hämostasedefekte	77
3.3	EKZ-bedingte Hämostasestörungen	78
3.4	Perioperativer Blutverlust	79
3.5	Transfusion von Blutkomponenten bei kardiochirurgischen Eingriffen	81
3.6	Literatur	85

<b>4</b>	<b>Perioperative Antibiotikaphylaxe bei Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine</b> .	89
	L. THOMAS	
4.1	Einleitung . . . . .	89
4.2	Relevante Überlegungen . . . . .	90
4.2.1	Bei welchen chirurgischen Eingriffen profitieren die Patienten von einer Chemoprophylaxe? . . . . .	95
4.2.2	Welches ist der günstigste Zeitpunkt der Antibiotikagabe? . . . . .	96
4.2.3	Wie lange soll die Chemoprophylaxe dauern? . . . . .	98
4.2.4	Wie soll das Antibiotikum verabreicht werden? . . . . .	100
4.2.5	Welche Antibiotika sind für die Chemoprophylaxe geeignet? . . . . .	100
4.3	Zusammenfassung . . . . .	104
4.4	Literatur . . . . .	105
<b>5</b>	<b>Materialkunde – Biokompatibilität</b> . . . . .	109
	B. GLASMACHER	
5.1	Einleitung . . . . .	109
5.2	Biokompatibilität . . . . .	110
5.2.1	Was versteht man unter Biokompatibilität? . . . . .	110
5.2.2	Wie reagiert Blut auf Fremdoberflächen? . . . . .	111
5.2.3	Biokompatibilitätsaspekte der extrakorporalen Zirkulation . . . . .	113
5.2.4	Hämokompatibilitätsuntersuchungen . . . . .	114
5.3	Materialkunde . . . . .	115
5.3.1	Historischer Überblick . . . . .	115
5.3.2	Kunststoffe in der extrakorporalen Zirkulation . . . . .	116
5.3.3	Kurzbeschreibung ausgewählter Kunststoffe . . . . .	117
5.4	Anhang: Verwendete Abkürzungen . . . . .	121
5.5	Literatur . . . . .	122
<b>6</b>	<b>Ressourcenmanagement in der Kardiotechnik</b> .	127
	R. FEYRER, U. KUNZMANN	
6.1	Einleitung . . . . .	127
6.1.1	Historie . . . . .	128
6.2	Ressourcenmanagement . . . . .	130
6.3	Outsourcing: der neue Weg in die Zukunft . . . . .	131

6.3.1	Was ist Outsourcing? . . . . .	131
6.3.2	Varianten des Outsourcings . . . . .	132
6.3.3	Vertragsgestaltung . . . . .	133
6.4	Wirtschaftlichkeitsanalyse . . . . .	134
6.4.1	Entscheidungskriterien . . . . .	134
6.5	Outsourcing: zwei Seiten der Medaille . . . . .	136
6.5.1	Pro Outsourcing . . . . .	136
6.5.2	Kontra Outsourcing . . . . .	137
6.6	Ausblick . . . . .	137
6.7	Literatur . . . . .	138

**7**

## **Empfehlungen zum Thema extrakorporale Zirkulation und Hämodilution, Priming, Hämofiltration und Hämodialyse . . . . .**

S. CHRISTIANSEN

7.1	Einleitung . . . . .	139
7.2	Hämodilution . . . . .	139
7.3	Priming . . . . .	140
7.4	Hämofiltration/Hämodialyse . . . . .	141
7.5	Diskussion . . . . .	142
7.6	Zusammenfassung . . . . .	144
7.7	Literatur . . . . .	144

**8**

## **Aspekte zur praktischen Anwendung von Hypothermie in der Herzchirurgie . . . . .**

C. BENK, C. SCHLENSAK, T. DOENST

8.1	Historischer Überblick . . . . .	147
8.2	Physiologische und pathophysiologische Aspekte zur Hypothermie . . . . .	147
8.3	pH Management (pH-stat vs. $\alpha$ -stat) . . . . .	151
8.4	Temperaturdifferenz ( $\Delta$ -T) beim Abkühlen und Aufwärmen . . . . .	151
8.5	Sonstiges . . . . .	152
8.6	Wissenschaftliche Evidenz zur Anwendung von Hypothermie in der Herzchirurgie . . . . .	152
8.7	Empfehlungen zum Einsatz von Hypothermie in der Herzchirurgie . . . . .	153
8.8	Zusammenfassung . . . . .	153
8.9	Literatur . . . . .	154

<b>9</b>	<b>pH- und Blutgas-Management während der EKZ</b> .....	157
	A. NÖTZOLD	
	9.1 Fragestellung .....	157
	9.2 Sauerstoffpartialdruck .....	157
	9.3 pH-Management .....	159
	9.4 pH-Management und Oxygenierung .....	159
	9.5 pH-Management und zerebrale Perfusion .	160
	9.6 Aufwärmen und Abkühlen .....	161
	9.7 Schlussbemerkung .....	162
	9.8 Literatur .....	162
<b>10</b>	<b>Flüssigkeits- und Elektrolyt-Balance</b> .....	165
	U. BOEKEN, J. LITMATHE, P. FEINDT	
	10.1 Einleitung .....	165
	10.2 Grundlagen .....	166
	10.3 Elektrolyte .....	166
	10.3.1 Natrium (Na <sup>+</sup> ) .....	166
	10.3.2 Chlorid (Cl <sup>-</sup> ) .....	167
	10.3.3 Kalium (K <sup>+</sup> ) .....	167
	10.3.4 Kalzium (Ca <sup>2+</sup> ) .....	167
	10.3.5 Magnesium (Mg <sup>2+</sup> ) .....	168
	10.3.6 Bikarbonat (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) .....	168
	10.4 Flüssigkeitsmanagement .....	168
	10.5 Laborkontrollen .....	170
	10.6 Diskussion .....	171
	10.7 Zusammenfassung .....	172
	10.8 Literatur .....	173
<b>11</b>	<b>Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation in der Herzchirurgie</b> .....	175
	E. STRASSER, F. HARIG, J. BRETZGER†	
	11.1 Einleitung .....	175
	11.2 Medikamente zur Antikoagulation .....	178
	11.2.1 Heparin (unfraktioniert, UFH) .....	178
	11.2.2 Heparin (fraktioniert, niedermolekular, NMH) .....	180
	11.2.3 Danaparoid (Orgaran) .....	181
	11.2.4 Hirudine (Desirudin: Revasc; Lepirudin: Refludan) .....	183

11.2.5	Protaminhydrochlorid (Protamin) . . . . .	184
11.2.6	Phenprocoumon (Vitamin-K-Antagonist: Marcumar, Falithrom) . . . . .	185
11.2.7	Thrombozytenaggregationshemmer . . . . .	187
11.3	Gerinnungstherapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten . . . . .	188
11.3.1	Therapie mit Thrombozytenkonzentraten . . . . .	188
11.3.2	Therapie mit Gefrorenem Frischplasma (GFP) . . . . .	191
11.3.3	PPSB und Faktor-VII-Konzentrate . . . . .	193
11.3.4	Faktor-VIII- und IX- und Faktor-VIII-/ Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate . . . . .	195
11.3.5	Fibrinogenkonzentrate und Fibrinkleber . . . . .	197
11.3.6	Antithrombin (AT III, Kybernin) . . . . .	199
11.3.7	Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa, Novo Seven) . . . . .	201
11.4	Antifibrinolytika . . . . .	202
11.4.1	Aprotinin (Kallikrein-Inaktivator: Trasylol) . . . . .	202
11.4.2	Tranexamsäure (Cyclokapron) . . . . .	203
11.5	Literatur . . . . .	205

**12****Intraortale Ballongegenpulsation (IABP) . . . . . 217**

U. FISCHER, U. MEHLHORN

12.1	Geschichte . . . . .	217
12.2	Prinzip . . . . .	217
12.3	Indikationen . . . . .	218
12.4	Kontraindikationen . . . . .	219
12.5	Implantation . . . . .	219
12.6	Steuerung der IABP . . . . .	221
12.7	IABP-Einstellung . . . . .	221
12.8	Entwöhnung . . . . .	222
12.9	Komplikationen . . . . .	222
12.10	Literatur . . . . .	223

**13****Intraoperative Datenerfassung  
und Dokumentation von HLM-Operationen . . . 225**

A. J. RASTAN, K. KRÄMER

13.1	Einleitung . . . . .	225
13.2	Befragung . . . . .	226
13.3	Umfrageergebnisse . . . . .	227
13.3.1	Präoperative Parameter . . . . .	227
13.3.2	Intraoperative Parameter . . . . .	231
13.4	Empfehlungen zur Dokumentation der HLM-Operation . . . . .	235

13.5	Diskussion . . . . .	237
13.6	Zusammenfassung . . . . .	240
13.7	Literatur . . . . .	240

**14**

<b>Kardiale Indikation zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) . . . . .</b>		<b>243</b>
A. J. RASTAN, K. KRÄMER, N. DOLL, F. W. MOHR		
14.1	Einleitung . . . . .	243
14.2	Extrakorporale Membranoxygenation . . . . .	244
14.2.1	Indikation . . . . .	244
14.2.2	Systemkomponenten . . . . .	246
14.2.3	Operative Aspekte . . . . .	248
14.2.4	ECMO-Management . . . . .	249
14.2.5	Spezifische Aspekte der ECMO-Behandlung pädiatrischer Patienten . . . . .	254
14.3	Diskussion . . . . .	255
14.4	Literatur . . . . .	256

**15**

<b>Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) – Spezifikation und Einsatz in der Pädiatrie . . . . .</b>		<b>261</b>
F. MÜNCH, R. CESNJEVAR, F. HARIG		
15.1	Einleitung . . . . .	261
15.2	System, Arbeitsweise und Funktionsprinzipien . . . . .	261
15.2.1	Funktionsprinzip kardialer ECMO post EKZ . . . . .	265
15.2.2	Funktionsprinzip einer ECMO zur Lungenerholung . . . . .	267
15.3	Worauf sollte genaues Augenmerk gelegt werden . . . . .	270
15.4	Gerinnungsmanagement und Laborwerte . . . . .	271
15.5	Kardiotechnische Aufgaben im Rahmen einer ECMO-Betreuung . . . . .	272
15.6	Tägliche Minimaldiagnostik . . . . .	276
15.7	Zusammenfassung . . . . .	276
15.8	Literatur . . . . .	278

<b>16</b>	<b>Mechanische Kreislaufunterstützung</b> . . . . .	281
	<b>Mechanische Kreislaufunterstützung: VAD</b> . . . . .	281
	A. EL-BANAYOSY, R. KOERFER	
	16.1 Einführung . . . . .	281
	16.2 Definition: mechanisches Kreislaufunterstützungssystem („mechanical circulatory support system“) . . . . .	282
	16.3 Ziel der Unterstützungstherapie . . . . .	284
	16.4 Zielpopulationen für mechanische Kreislaufunterstützung . . . . .	284
	16.4.1 Bridge-to-Bridge-Population . . . . .	284
	16.4.2 Bridge-to-Recovery-Population . . . . .	285
	16.4.3 Bridge-to-Transplantation-Population . . . . .	287
	16.4.4 Destination-Therapy-Population . . . . .	287
	16.4.5 LVAD vs. BIVAD oder TAH . . . . .	288
	16.5 Diskussion . . . . .	290
	16.6 Zusammenfassung . . . . .	291
	16.7 Literatur . . . . .	292
	<b>Mechanische Kreislaufunterstützung: VAD – Einsatz in der Pädiatrie</b> . . . . .	292
	E. V. ПОТАПОВ, R. HETZER, H. LEHMKUHL	
	16.8 Einführung . . . . .	292
	16.9 Das Berlin-Heart-Excor-System . . . . .	293
	16.9.1 Blutpumpen . . . . .	293
	16.9.2 Kanülen . . . . .	295
	16.9.3 Antriebseinheiten . . . . .	296
	16.9.4 Verbesserungen über die Zeit . . . . .	297
	16.10 Schlussfolgerung . . . . .	304
	16.11 Literatur . . . . .	305
<b>17</b>	<b>Techniken der extrakorporalen Zirkulation</b> . . . . .	309
	C. SCHMID	
	17.1 Standardtechnik . . . . .	309
	17.2 Kanülierungsarten . . . . .	311
	17.3 Rollerpumpe-Zentrifugalpumpe . . . . .	312
	17.4 Oxygenator . . . . .	312
	17.5 Kardioplegie . . . . .	313
	17.6 Hypothermie . . . . .	313
	17.7 Isolierter Links-/Rechtsherzbypass . . . . .	314
	17.8 Minimalisierung der EKZ . . . . .	314
	17.9 ECMO . . . . .	315

<b>18</b>	<b>Empfehlungen für die Perfusion von Neugeborenen, Säuglingen und Kindern . . .</b>	<b>317</b>
	E. VESTWEBER-WILMES, R. CESNJEVAR	
	18.1 Einleitung . . . . .	317
	18.2 Extrakorporales System . . . . .	318
	18.2.1 Das Schlauchsystem . . . . .	318
	18.2.2 Kanülen . . . . .	319
	18.3 Priming, Perfusion, Shunts . . . . .	320
	18.3.1 Priming . . . . .	320
	18.3.2 Perfusion/Shunts . . . . .	321
	18.4 Hypothermie oder Normothermie . . . . .	322
	18.4.1 Perfusion in Normothermie . . . . .	323
	18.4.2 Perfusion in milder Hypothermie . . . . .	323
	18.4.3 Perfusion in tiefer Hypothermie . . . . .	323
	18.4.4 Blutgasmanagement . . . . .	324
	18.5 Low Flow oder No Flow? . . . . .	325
	18.6 Ultrafiltration . . . . .	326
	18.7 Literatur . . . . .	327
<b>19</b>	<b>Blutdruck- und Neuromonitoring . . . . .</b>	<b>329</b>
	E. WEIGANG, M. HARTERT, P. VON SAMSON, U. WEIGANG, F. BEYERSDORF	
	19.1 Einleitung . . . . .	329
	19.1.1 Allgemeiner Teil . . . . .	329
	19.1.2 Spezieller Teil . . . . .	330
	19.2 Monitoring in der Herz- und Gefäßchirurgie . . . . .	330
	19.2.1 Basismonitoring der Vitalparameter . . . . .	330
	19.2.2 Neuromonitoring . . . . .	334
	19.3 Diskussion und Zusammenfassung – Neuromonitoring . . . . .	344
	19.4 Literatur . . . . .	346
<b>20</b>	<b>ZNS-Monitoring . . . . .</b>	<b>351</b>
	G. NOLLERT	
	20.1 Einleitung . . . . .	351
	20.2 Typisierung und Inzidenz zerebraler Schäden bei Erwachsenen . . . . .	351
	20.3 Ursachen zerebraler Schäden . . . . .	352
	20.3.1 Makro- und Mikroembolien . . . . .	352
	20.3.2 Hypoperfusion, Hypoxie und Ischämie . . . . .	352
	20.4 Neuromonitoring . . . . .	354

	20.5 Methoden des Neuromonitorings . . . . .	356
	20.5.1 Präventive Maßnahmen . . . . .	356
	20.5.2 Intraoperatives Neuromonitoring . . . . .	357
	20.5.3 Experimentelle Methoden . . . . .	359
	20.5.4 Postoperatives Neuromonitoring . . . . .	360
	20.6 Zusammenfassung . . . . .	361
	20.7 Literatur . . . . .	362
<b>21</b>	<b>Elektrokardiographie . . . . .</b>	<b>367</b>
	M. HENNERSDORF	
	21.1 Das normale EKG . . . . .	367
	21.1.1 Analyse des Elektrokardiogramms . . . . .	368
	21.2 Arrhythmien . . . . .	368
	21.2.1 Bradykardien . . . . .	369
	21.2.2 Tachykardien . . . . .	371
	21.3 Myokardinfarkt . . . . .	375
	21.4 Zusammenfassung . . . . .	376
	21.5 Literatur . . . . .	376
<b>22</b>	<b>Myokardprotektion . . . . .</b>	<b>377</b>
	J. MARTIN, C. SCHLENSAK, F. BEYERSDORF	
	22.1 Historische Entwicklung der Myokardprotektion . . . . .	377
	22.2 Ischämie- und Reperfusionsschaden in der Herzchirurgie . . . . .	378
	22.3 Klinische Durchführung der Myokardprotektion . . . . .	382
	22.3.1 Blutkardioplegie . . . . .	382
	22.3.2 Intermittierendes Klemmen . . . . .	389
	22.3.3 Myokardprotektion während „beating heart surgery“ . . . . .	390
	22.3.4 Myokardprotektion bei Herztransplantationen . . . . .	390
	22.3.5 Myokardprotektion in der Kinderherzchirurgie . . . . .	392
	22.4 Literatur . . . . .	394
<b>23</b>	<b>Empfehlungen zur Lungenkonservierung . . . . .</b>	<b>399</b>
	T. WITTEW, T. WAHLERS	
	23.1 Aktuelle Problematik . . . . .	399
	23.2 Historischer Überblick der Lungenkonservierung . . . . .	400

23.3	Grundprinzipien der Organkonservierung .	402
23.3.1	Physikochemische Faktoren . . . . .	402
23.3.2	Konservierungslösungen . . . . .	404
23.3.3	Adjuvante Pharmakotherapie . . . . .	408
23.4	Applikationsmodus . . . . .	409
23.5	Literatur . . . . .	411
<b>24</b>	<b>Herztransplantation . . . . .</b>	<b>423</b>
	H. LEHMKUHL, R. HETZER	
24.1	Vor Herztransplantation . . . . .	423
24.2	Die Herztransplantation . . . . .	426
24.3	Nach Herztransplantation . . . . .	428
24.4	Schlussfolgerung . . . . .	433
24.5	Literatur . . . . .	434
<b>25</b>	<b>Kinderherzchirurgie . . . . .</b>	<b>435</b>
	A. REIMANN, M. WEYAND	
25.1	Morphologie und Terminologie . . . . .	436
25.2	Einteilung der Vitien und operative Prinzipien . . . . .	436
25.3	Häufige Komplikationen/Schwierigkeiten . .	442
25.4	Literatur . . . . .	442
<b>26</b>	<b>Anästhesie und postoperative Nachsorge . . . . .</b>	<b>443</b>
	F. BREMER	
26.1	Prämedikation . . . . .	443
26.1.1	Begleitmedikation und Anästhesie . . . . .	443
26.1.2	Medikamentöse Prämedikation . . . . .	443
26.2	Anästhesiologisches Management . . . . .	444
26.2.1	Zugänge, Monitoring . . . . .	444
26.2.2	Allgemeine Bemerkungen zur Narkoseführung . . . . .	444
26.2.3	Die Narkoseeinleitung . . . . .	445
26.2.4	Aufrechterhaltung der Narkose . . . . .	446
26.3	Hämodynamisches Management . . . . .	447
26.3.1	Hämodynamisches Monitoring . . . . .	447
26.3.2	Therapie mit vasoaktiven und positiv inotropen Substanzen . . . . .	449
26.3.3	Therapie von Arrhythmien . . . . .	452
26.3.4	Gerinnung . . . . .	453
26.4	Literatur . . . . .	454

---

# Autorenverzeichnis

Dipl.-Ing. CHRISTOPH BENK  
Leitender Kardiotechniker  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

Prof. Dr. med.  
FRIEDHELM BEYERSDORF  
Direktor der Abteilung  
für Herz- und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

Prof. Dr. med. MICHAEL BÖHM  
Direktor der Med. Univ. Klinik  
und Poliklinik, Innere Med. III  
(Kardiologie/Angiologie)  
Universität des Saarlandes  
Kirrberger Str.  
66421 Homburg/Saar

PD Dr. med. UDO BOEKEN  
Klinik für Thorax-  
und Kardiovaskuläre Chirurgie  
Universitäts-Klinikum Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

PD Dr. med. FRANK BREMER  
Anästhesiologische Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

JÜRGEN BRETZGER† (ECCP)  
Leitender Kardiotechniker  
Zentrum für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

RALF BUCHERT (ECCP)  
Abt. Kardiotechnik  
Klinik für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

PD Dr. med. ROBERT CESNJEVAR  
Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf  
Klinik mit Poliklinik  
für Kinderherzchirurgie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg

PD Dr. med. STEFAN CHRISTIANSEN  
Klinik für Thorax-, Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Medizinische Einrichtungen  
der RWTH Aachen  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen

Dr. med. FLORIAN CUSTODIS  
Med. Univ. Klinik und Poliklinik,  
Innere Med. III  
(Kardiologie/Angiologie)  
Universität des Saarlandes  
Kirrberger Str.  
66421 Homburg/Saar

PD Dr. med. TORSTEN DOENST  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

PD Dr. med. NICOLAS DOLL  
Herzzentrum Leipzig GmbH  
Universitätsklinik  
Klinik für Herzchirurgie  
Strümpellstr. 39  
04289 Leipzig

Dr. med. CLAUDIA ENSMINGER  
Anästhesiologische Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

PD Dr. med.  
STEPHAN M. ENSMINGER  
Zentrum für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

PD Dr. med. ALY EL-BANAYOSY  
Klinik für Thorax-  
und Kardiovaskularchirurgie  
Herz- und Diabeteszentrum  
Nordrhein-Westfalen  
Universitätsklinik  
der Ruhr-Universität Bochum  
Georgstr. 11  
32545 Bad Oeynhausen

Prof. Dr. med. PETER FEINDT  
Klinik für Thorax-  
und Kardiovaskuläre Chirurgie  
Universitäts-Klinikum Düsseldorf  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

PD Dr. med. RICHARD FEYRER,  
MBA  
Klinik für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Friedrich-Alexander-Universität  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

Dr. med. UWE FISCHER  
Klinik und Poliklinik  
für Herz- und Thoraxchirurgie  
der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln

Prof. Dr.-Ing. BIRGIT GLASMACHER  
Institut für Mehrphasenprozesse/  
Biomedizintechnik  
Universität Hannover  
Callinstr. 36  
30157 Hannover

Dr. med. ANJA GONSCHOREK  
Helios Klinikum Erfurt  
Nordhäuser Str. 74  
99089 Erfurt

Dr. med. FRANK HARIG  
Klinik für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Friedrich-Alexander-Universität  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

MARC HARTERT  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

PD Dr. med.  
MARCUS HENNERSDORF  
Klinik für Kardiologie,  
Pneumologie und Angiologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Gebäude 13.54  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult.  
ROLAND HETZER  
Direktor des Deutschen  
Herzzentrums Berlin  
Klinik für Herz-, Thorax-  
und Gefäßchirurgie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Dr. h.c.  
REINER KÖRFER  
Ärztlicher Direktor des Herz-  
und Diabeteszentrum NRW  
Klinik für Thorax-  
und Kardiovaskularchirurgie  
Universitätsklinik  
der Ruhr-Universität Bochum  
Georgstr. 11  
32545 Bad Oeynhausen

Dipl.-Ing. KLAUS KRÄMER (ECCP)  
Leitender Kardiotechniker  
Herzzentrum Leipzig GmbH  
Universitätsklinik  
Klinik für Herzchirurgie  
Strümpellstr. 39  
04289 Leipzig

Dipl.-Kfm. Univ. UDO KUNZMANN  
Medizinmanagement  
Stabsstelle DRG-Koordination  
Universitätsklinikum Erlangen  
Friedrich-Alexander-Universität  
Östl. Stadtmauerstr. 30 a  
91054 Erlangen

Dr. med. HANS LEHMKUHL  
Deutsches Herzzentrum Berlin  
Klinik für Herz-, Thorax-  
und Gefäßchirurgie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Dr. med. JENS LITMATHE  
Klinik für Thorax-  
und Kardiovaskuläre Chirurgie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

PD Dr. med. JÜRGEN MARTIN  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

Prof. Dr. med. UWE MEHLHORN  
Klinik und Poliklinik  
für Herz- und Thoraxchirurgie  
der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln

Prof. Dr. med.  
FRIEDHELM WILHELM MOHR  
Direktor  
Herzzentrum Leipzig GmbH  
Universitätsklinik  
Klinik für Herzchirurgie  
Strümpellstr. 39  
04289 Leipzig

FRANK MÜNCH (ECCP)  
Leitender Kardiotechniker  
Zentrum für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

Dr. med. AXEL NÖTZOLD  
Klinik für Herzchirurgie  
Segeberger Kliniken GmbH  
Am Kurpark 1  
23795 Bad Segeberg

Prof. Dr. med. GEORG NOLLERT  
Siemens AG Medical Solutions  
ES COR  
Karlheinz-Kaske-Str. 2  
91052 Erlangen

Dr. med. EVGENIJ V. POTAPOV  
Deutsches Herzzentrum Berlin  
Klinik für Herz-, Thorax-  
und Gefäßchirurgie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Dr. med.  
ARDAWAN JULIAN RASTAN  
Herzzentrum Leipzig GmbH  
Universitätsklinik  
Klinik für Herzchirurgie  
Strümpellstr. 39  
04289 Leipzig

Dr. med. ALBRECHT REIMANN  
Klinik für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

PATRICK VON SAMSON  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

PD Dr. med.  
CHRISTIAN SCHLENSAK  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

Prof. Dr. med. CHRISTOF SCHMID  
Klinik u. Poliklinik  
für THG-Chirurgie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 33  
48149 Münster

PD Dr. med. ERWIN STRASSER  
Abt. für Transfusionsmedizin  
in der Chirurgischen Klinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

Dr. med. THOMAS STRECKER  
Klinik für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

Dr. med. CHRISTOPH SUCKER  
Institut für Hämostaseologie  
und Transfusionsmedizin  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

Dr. med. LUTZ THOMAS  
Zentrum für Medizinische  
Mikrobiologie und Virologie  
Universitätsklinikum der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf

EBERHARD VESTWEBER-WILMES  
(ECCP)  
Abteilung Kardiotechnik  
Klinik für Herzchirurgie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

Prof. Dr. med.  
THORSTEN WAHLERS  
Direktor der  
Klinik und Poliklinik  
für Herz- und Thoraxchirurgie  
der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln

Dr. med. ERNST WEIGANG  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

ULRIKE WEIGANG  
Abteilung für Herz-  
und Gefäßchirurgie  
Chirurgische Universitätsklinik  
Freiburg  
Hugstetter Str. 55  
79106 Freiburg

Prof. Dr. med. MICHAEL WEYAND  
Direktor des Zentrums für Herz-  
chirurgie Erlangen-Nürnberg  
Universitätsklinikum Erlangen  
Krankenhausstr. 12  
91054 Erlangen

PD Dr. med. THORSTEN WITTEWITZ  
Klinik und Poliklinik für Herz-  
und Thoraxchirurgie  
der Universität zu Köln  
Joseph-Stelzmann-Str. 9  
50924 Köln

---

# 1

# Kardiovaskuläre Pharmakologie

F. CUSTODIS, M. BÖHM

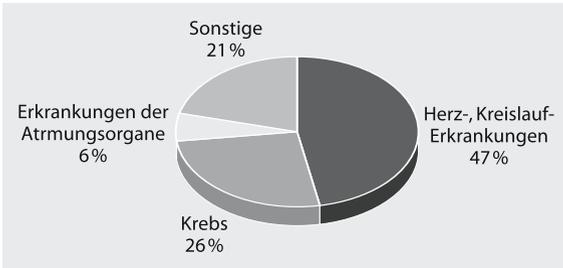
## 1.1 Einleitung

Die klinischen Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland (Abb. 1.1). Auf kaum einem anderen Gebiet der Medizin haben Neuentwicklungen der medikamentösen Therapie in den letzten Jahren derartige große und dokumentierte Fortschritte in Bezug auf die Prognose und Lebensqualität erbracht wie in der kardiovaskulären Medizin. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer sachgerechten pharmakologischen Prävention und Therapie im Rahmen evidenzbasierter Leitlinien.

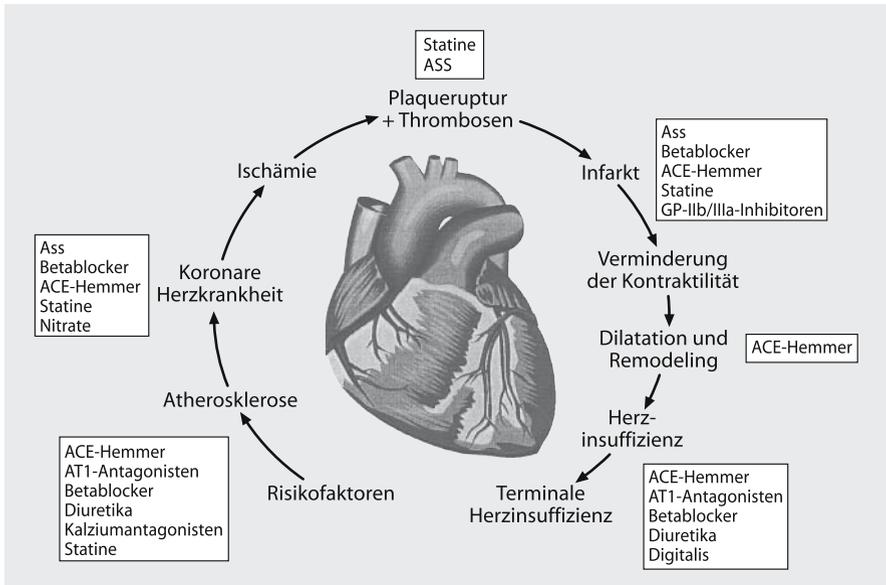
Das kardiovaskuläre Kontinuum, erstmalig 1991 von Dzau und Braunwald beschrieben [1], beschreitet den Weg vom Risikofaktor über die Entwicklung einer Atherosklerose zu akuten kardiovaskulären Krankheitsereignissen (akutes Koronarsyndrom) und in der Folge zum Endpunkt der terminalen Herzinsuffizienz und deren Komplikationen (Abb. 1.2). Der vorliegende Beitrag soll einen Überblick über die wichtigsten medikamentösen Therapieoptionen zur Unterbrechung des Kontinuums entlang der einzelnen Manifestationsformen kardiovaskulärer Erkrankungen und zur Verhinderung der bekannten Endorganschäden verschaffen.

## 1.2 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer wurden in den 1980er Jahren in die klinische Medizin eingeführt. Heute stehen mehr als ein Dutzend Präparate zu Verfügung, die sich in ihren pharmakodynamischen Eigenschaften nicht unterscheiden. Die meisten ACE-Hemmer sind Prodrugs, d.h. Ester der aktiven Substanz, die lipidlöslicher sind und so schneller und vollständiger resorbiert werden. Die Mehrzahl der Präparate werden ausschließlich renal eliminiert und müssen bei eingeschränkter Nierenfunktion niedriger dosiert werden. Ausnahmen sind Fosinopril und Benazepril, die zu gleichen Anteilen über Niere und die Leber eliminiert werden. Mittlerweile sind neben der Blutdruckregulation der ACE-Hemmer auch davon unabhängige vasoprotektive Effekte aufgedeckt worden (Tabelle 1.1).



**Abb. 1.1.** Todesursachen in Deutschland 2002 (Quelle: Statistisches Bundesamt 2004)



**Abb. 1.2.** Kardiovaskuläres Kontinuum und Angriffspunkte pharmakologischer Intervention

### 1.2.1 Wirkmechanismen

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) wird heute in ein zirkulierendes und ein lokales gewebeständiges RAS untergliedert. Hinweise für die Funktion eines gewebeständigen (lokalen) RAS fanden sich an Niere, Nebenniere, dem Herzen, der Gefäßmuskulatur sowie im Gehirn. Das sowohl durch Stimulation von  $\beta$ -Adrenozeptoren im juxtaglomerulären Apparat als auch durch eine Hypoperfusion der Niere – z. B. bei Volumenmangel – freigesetzte Renin spaltet das Substrat Angiotensinogen zu Angiotensin. Durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) wird die Bildung des Octapeptids Angiotensin II aus Angiotensin I katalysiert. ACE-Hemmer bewirken durch Blockade des

**Tabelle 1.1.** Übersicht über Präparate und Pharmakokinetik der ACE-Hemmer

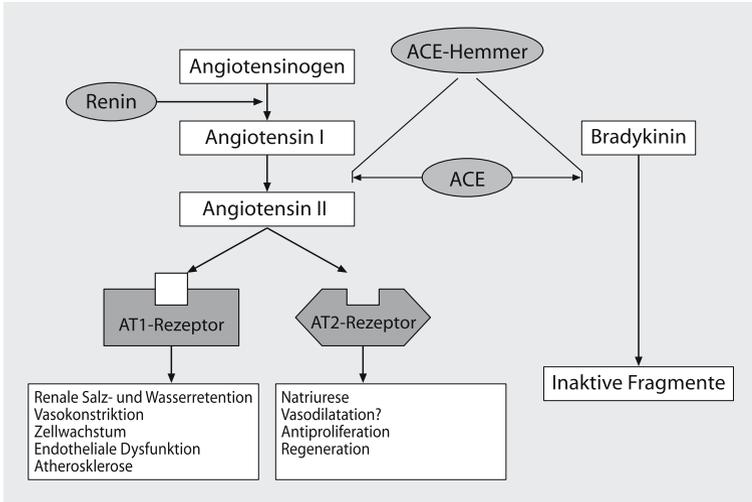
Wirkstoff	Dosierung	Maximale Plasmakonzentration [h]	HWZ [h]	Elimination
■ <b>Captopril</b> (Tensobon, Lopirin)	2–3 × 25–50 mg/Tag	0,5–1	2	Renal
■ <b>Enalapril</b> (Xanef, Pres)	2 × 5–20 mg/Tag	3–4	11	Renal
■ <b>Lisinopril</b> (Acerbon, Coric)	1 × 5–40 mg/Tag	6–8	12	Renal
■ <b>Benazepril</b> (Cibacen)	1 × 5–20 mg/Tag	0,5–2	10–12	Renal/hepatisch
■ <b>Quinapril</b> (Accupro)	1–2 × 5–20 mg/Tag	1	25	Renal
■ <b>Fosinopril</b> (Dynacil, Fosinorm)	1 × 10–40 mg/Tag	3	11,5	Renal/hepatisch
■ <b>Ramipril</b> (Delix, Vesdil)	1 × 1,25–10 mg/Tag	1	15	Renal

ACE eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems. Hierdurch werden die biologischen Wirkungen des Angiotensin II, wie Vasokonstriktion und die Freisetzung von Aldosteron und Noradrenalin, vermindert. Des Weiteren blockieren ACE-Hemmer den Abbau vasodilatatorischer Kinine, insbesondere des Bradykinins, welches die Freisetzung von „endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) und von Stickstoffmonoxid (NO) fördert. Durch die Inhibition des RAS und die Akkumulation von Bradykinin kommt es zur arteriellen und venösen Vasodilatation. Durch die verminderte Freisetzung von Aldosteron und Angiotensin II wird die Natrium- und Wasserausscheidung gesteigert. Die Vasodilatation der renalen Vasa afferentes und efferentes führt zur Erhöhung des renalen Blutflusses (Abb. 1.3).

### 1.2.2 Anwendungsgebiete

Alle diese beschriebenen Wirkungen der ACE-Hemmer führen zur Senkung des Blutdrucks und markieren den Stellenwert der Substanzklasse bei der Behandlung der Hypertonie [2].

Bei der manifesten Herzinsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der Kontraktilität und Verminderung der Pumpleistung. Dies führt in der Folge zu einer neuroendokrinen Aktivierung insbesondere des sympathischen Nervensystems und des RAS, was im Verlauf eine Verschlechterung der kardialen Pumpleistung zur Folge hat [3]. Durch Behandlung mit ACE-Hemmern lassen sich die durch Angiotensin II vermittelten und für die Herzinsuffizienz deletären Effekte wie Vasokonstriktion und eine dadurch



**Abb. 1.3.** Schematische Darstellung der ACE-Hemmer-Wirkung am Renin-Angiotensin-System (RAS) und Kininsystem sowie angiotensinrezeptorvermittelte Effekte auf das Gefäßsystem

bedingte erhöhte Nachlast, erhöhte Vorlast durch gesteigerte Natrium- und Wasserretention sowie kardiomyozytäre Hypertrophie und Proliferation von Kardiofibroblasten wirkungsvoll unterbinden. Durch Senkung der Nachlast kommt es zu einer verminderten systolischen, kardialen Wandspannung und damit zu einer Steigerung der kardialen Auswurfleistung. Senkung der Vorlast führt zu einer Verminderung der diastolischen Wandspannung [4].

Bei Patienten nach Myokardinfarkt sind ACE-Hemmer in der Lage, das unter anderem durch Angiotensin II vermittelte myokardiale Remodelling zu vermindern und eine Reduktion des Reperfusionsschadens zu bewirken. In der SAVE-Studie konnte nach Myokardinfarkt ein unter Therapie mit Captopril um 25% verringertes Risiko, einen neuen Infarkt zu erleiden, und ein um 32% verringertes Risiko, an einem erneuten Myokardinfarkt zu sterben, nachgewiesen werden [5].

Neben den genannten Blutdruck senkenden Eigenschaften der ACE-Hemmer gibt es eine Reihe weiterer kardio- und vaskuloprotektiver Eigenschaften, die der Substanzklasse zugesprochen werden. Von besonderer Bedeutung ist eine günstige Beeinflussung der Funktion des Gefäßendothels. So konnte die im Jahr 2000 veröffentlichte HOPE-Studie eine für den ACE-Hemmer Ramipril dosisabhängige Reduktion der primären Endpunkte *kardiovaskulärer Tod*, *Myokardinfarkt* und *Schlaganfall* um 22% zeigen. Ein weiteres Organ neben Herz und dem zerebralen und peripheren Gefäßsystem, welches durch eine ACE-Hemmer-Therapie günstig beeinflusst wird, ist die Niere. Substudien der HOPE-Studie zeigten ein um 22% reduziertes Auftreten einer diabetischen Nephropathie unter Therapie mit Ramipril.

**Tabelle 1.2.** Indikationen, Kontraindikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von ACE-Hemmern. Hinweise auf zahlreiche weitere UAW finden sich in den Produktinformationen individueller Präparate

**Indikationen**

- Arterielle Hypertonie
- Herzinsuffizienz
- Nach Myokardinfarkt
- Nephroprotektion bei Diabetes mellitus

**Kontraindikationen**

- Doppelseitige Nierenarterienstenose, Nierenarterienstenose bei Einzelniere
- Hämodynamisch relevante Aorten- und Mitralklappenstenose
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Schwere Leberinsuffizienz
- Schwangerschaft und Stillzeit

**UAW**

- Trockener Reizhusten (häufigste unerwünschte Wirkung)
- Starker RR-Abfall nach Erstgabe
- Hyperkaliämie (insbesondere bei Nierenarterienstenose)
- Angioödem (selten)
- Geruchs- und Geschmacksstörungen

Auch konnte bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko unter Ramiprilgabe das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, gesenkt werden [6] (Tabelle 1.2).

### 1.3 AT1-Rezeptor-Antagonisten

Die AT1-Rezeptor-Antagonisten stellen die jüngste therapeutisch verfügbare Entwicklung im Bereich der Antihypertensiva dar und sind seit 1995 im Einsatz. Sie blockieren spezifisch und selektiv den AT1-Rezeptor und damit alle durch diesen Rezeptor vermittelten Wirkungen des Angiotensin II. Die pharmakodynamischen Eigenschaften der verschiedenen AT1-Rezeptor-Antagonisten unterscheiden sich nicht. Unterschiede bestehen jedoch bei den pharmakokinetischen Eigenschaften und der Potenz der Präparate, des Weiteren liegen einige Substanzen in Form eines Prodrug vor. AT1-Rezeptor-Antagonisten werden gemischt über die Leber und die Nieren ausgeschieden, wobei der Hauptteil hepatisch eliminiert wird. Die Präparate werden einmal täglich verabreicht und zeichnen sich im Gegensatz zu sämtlichen anderen Antihypertensiva durch ihre Nebenwirkungsarmut aus (Tabelle 1.3).

**Tabelle 1.3.** Übersicht über Präparate und Pharmakokinetik der AT1-Rezeptor-Antagonisten

Wirkstoff	Dosierung	Prodrug	HWZ	Elimination (Fäzes/Urin; %)
■ <b>Losartan</b> (Lorzaar)	50–100 mg/Tag	+	2–9 h	60/40
■ <b>Irbesartan</b> (Aprovel, Karvea)	150–300 mg/Tag	–	11–15	80/20
■ <b>Valsartan</b> (Diovan)	80–160 mg/Tag	–	6–9	80/20
■ <b>Candesartan</b> (Atacand, Blopess)	4–16 mg/Tag	+	6–9	70/30
■ <b>Eprosartan</b> (Teveten)	600–800 mg/Tag	–	5–7	60/40
■ <b>Olmesartan-Medoxomil</b> (Votum, Olmetec)	20–40 mg/Tag	+	10–15	60/40
■ <b>Telmisartan</b> (Micardis)	40–80 mg/Tag	–	24	100/0

### 1.3.1 Wirkmechanismen

AT1-Rezeptor-Antagonisten sind Nichtpeptidantagonisten ohne intrinsische Aktivität, die den AT1-Rezeptor kompetitiv blockieren und damit eine Rezeptoraktivierung durch Angiotensin II unterbinden. Der AT1-Rezeptor ist für die meisten blutdruckrelevanten Wirkungen des Angiotensin II verantwortlich, wie z. B. Vasokonstriktion und renale Salz- und Wasserretention. Aber auch für weitere Wirkungen wie Stimulation des Zellwachstums in Blutgefäßen, Herz und Niere, welche zu pathologischen Strukturveränderungen dieser Organe im Sinne einer Mediahypertrophie, Neointimabildung und Atherosklerose, linksventrikulärer Hypertrophie oder Nephrosklerose beitragen können.

Der AT2-Rezeptor, der für verschiedene organprotektive Funktionen verantwortlich gemacht wird, wird durch die hoch selektiven AT1-Rezeptor-Antagonisten nicht blockiert. Unter Therapie mit AT1-Antagonisten beobachtet man, ausgehend von einer vermehrten Plasmakonzentration von Renin (fehlende negative Rückkopplung), eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Angiotensin II. Es wird angenommen, dass diese erhöhten Angiotensin-II-Konzentrationen zu einer vermehrten Stimulation nichtblockierter AT2-Rezeptoren führen, welche dann ebenfalls maßgeblich für organprotektive Eigenschaften der AT1-Rezeptor-Antagonisten sind [7].

Die AT1-Rezeptor-Antagonisten unterscheiden sich von den ACE-Hemmern durch ihre Spezifität des Angriffs am Rezeptor. Damit kommt es im Vergleich zu den ACE-Hemmern zu einer vollständigeren Inhibition der über den AT1-Rezeptor vermittelten Angiotensineffekte und nicht zu einem vermehrten Anfall von Bradykinin. Dies trägt wesentlich zum günstigen Nebenwirkungsprofil der AT1-Blocker bei (kein Auftreten von Reizhusten) (Tabelle 1.4).

**Tabelle 1.4.** Indikationen, Kontraindikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen von AT1-Rezeptor-Antagonisten. Hinweise auf zahlreiche weitere UAW finden sich in den Produktinformationen individueller Präparate

**Indikationen**

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Herzinsuffizienz (bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit)

**Kontraindikationen**

- Aorten- und Mitralklappenstenose
- Nierenarterienstenose beidseits oder bei Einzelniere
- Schwere Niereninsuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz, Cholestase, biliäre Zirrhose
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
- Hyperkaliämie
- Hypotonie

**UAW**

- Sehr selten Angioödeme
- Hyperkaliämie bei Kombination mit Kalium sparenden Diuretika
- Einschränkung der Nierenfunktion bei vorbestehender Niereninsuffizienz
- Selten beschrieben: Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Symptome

### 1.3.2 Anwendungsgebiete

Bislang konnte gezeigt werden, dass es sich bei den AT1-Rezeptor-Antagonisten um eine sehr gut verträgliche Substanzklasse handelt, die keine charakteristischen Nebenwirkungen hervorruft. Obwohl die Substanzklasse der AT1-Rezeptor-Antagonisten noch relativ jung ist, wird sie seit 2002 als First-Line-Medikament zur Behandlung der arteriellen Hypertonie von der Deutschen Hochdruckliga/Deutsche Hypertonie Gesellschaft empfohlen. Auch als Alternative zur Monotherapie, wenn Mittel der 1. Wahl wegen Unverträglichkeit (z. B. ACE-Hemmer) nicht verabreicht werden können, und auch als Kombinationspräparat sind AT1-Blocker empfohlen.

Bei hypertensiven und auch bei normotonen Patienten mit einem Typ-II-Diabetes kann eine Therapie mit einem AT1-Blocker das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie verhindern [8]. Für diese Patientengruppen können die Substanzen deshalb nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin ebenfalls als Mittel der ersten Wahl bezeichnet werden.

Bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz scheinen AT1-Rezeptor-Antagonisten eine den ACE-Hemmern vergleichbare positive Wirkung im Stadium NYHA II-IV zu haben und stellen eine sinnvolle Alternative dar, wenn diese aufgrund von Nebenwirkungen (z. B. Reizhusten) oder