

C. SCHMID ■ S. HIRT ■ H. H. SCHELD

Leitfaden **Herztransplantation**

C. SCHMID S. HIRT H.H. SCHELD

Leitfaden **Herz-** **transplantation**

Interdisziplinäre Betreuung
vor, während und nach Herztransplantation

Dritte, vollständig überarbeitete Auflage,
mit 21, zum Teil farbigen Abbildungen
und 34 Tabellen

STEINKOPFF
VERLAG

Prof. Dr. med. CHRISTOF SCHMID
Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax-
und herznahe Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Priv.-Doz. Dr. med. STEPHAN HIRT
Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax-
und herznahe Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg

Prof. Dr. med. HANS H. SCHELD
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33, 48129 Münster

ISBN 978-3-7985-1872-8 Steinkopff Verlag

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.

Steinkopff Verlag
ein Unternehmen von Springer Science+Business Media
www.steinkopff.com

© Steinkopff Verlag 1997, 2001, 2009
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: WMX Design GmbH, Heidelberg
Satz: K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden

SPIN 12592685 85/7231-5 4 3 2 1 0 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort zur 3. Auflage

Als 1997 der erste Leitfaden zur Herztransplantation verfasst wurde, war die Idee, ein Buch für die Tasche im Arztkittel zu schreiben, in dem die langjährigen Erfahrungen in der Herztransplantation in Gießen und Münster zusammengefasst wurden. Einen besonderen Schwerpunkt bildete der interdisziplinäre Behandlungsansatz bei allen Herzinsuffizienz- und Transplantationspatienten, der besonders in der Universitätsklinik Münster gelebt wird. In der zweiten Auflage von 2001 kam die mechanische Kreislaufunterstützung als neue Behandlungsoption hinzu. Zu dieser Zeit bestand schon reichliche Erfahrung mit den großen Verdrängerpumpen der ersten Generation (Novacor®, HeartMate I®); die ersten Axialpumpen waren in der klinischen Erprobung. Auch seitens der Immunsuppression zeichneten sich bereits neue Wege ab, insofern Rapamycin in ersten klinischen Studien untersucht wurde.

Mit der nun folgenden 3. Auflage soll wiederum einer veränderten klinischen Situation Rechnung getragen werden. Grundlage bilden die Erfahrungen mit der Herztransplantation in Münster und Regensburg. Mittlerweile sind die mechanischen Kreislaufsysteme als etabliert zu betrachten, da inzwischen mehr als ein Viertel aller Patienten zunächst ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem erhält, bevor die Herztransplantation vorgenommen wird. Angesichts der immer schlechter werdenden Verfügbarkeit passender Spenderorgane sind die Unterstützungssysteme als Überbrückungsmaßnahme unerlässlich, auch wenn viele Probleme bislang noch nicht gelöst sind. Vor allem Infektionen, hämorrhagische und thrombembolische

Komplikationen bedrohen die „Assist-Patienten“. Das Risiko derartiger Komplikationen nimmt zudem mit der Unterstützungsdauer zu. Die gegenwärtigen Allokationsregeln erlauben keine Bevorzugung der Patienten mit Unterstützungssystemen, so dass sie ebenso lange warten müssen wie normale Patienten. Letztendlich bedeutet dies für zahlreiche Patienten, dass sie am System versterben, ohne die lebensrettende Herztransplantation zu erreichen. Andererseits wird dadurch aber auch eine Grundlage für eine Dauertherapie mit Unterstützungssystemen (ohne nachfolgende Herztransplantation) geschaffen.

Darüber hinaus hat sich auch das Spektrum der Immunsuppressiva erweitert. Neben den Calcineurininhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus haben die Proliferationshemmer Sirolimus und Everolimus wie auch die Mycopenolsäurederivate einen festen klinischen Stellenwert erhalten. Hauptgrund dafür ist die fehlende Nephrotoxizität der Proliferationshemmer, da die progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion noch immer ein großes Problem im Langzeitverlauf der herztransplantierten Patienten darstellt. Mit Hilfe dieser neueren Medikamente kann ein für jeden Patienten optimales, d. h. maßgeschneidertes Therapiekonzept angeboten werden.

Die Neuauflage des Leitfadens zur Herztransplantation entstand wiederum im interdisziplinären Konsens, um möglichst praxisorientiert und aktuell zu sein. Unser besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. A. Baba (Pathologie, Universitätsklinikum Essen), Herrn Prof. Dr. M. Herrmann (Mikrobiologie, Universitätsklinikum Homburg/Saar) und Herr PD R. S. Klotz (Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Münster), die uns sehr unterstützt haben. Nach wie vor wendet sich das Buch nicht nur an ärztliche Mitarbeiter, sondern auch an solche der Krankenpflege, der Psychologie, der Physiotherapie und der Sozialarbeit sowie an niedergelassene Kollegen und die Nachbardisziplinen.

Regensburg und Münster,
im Januar 2009

CHRISTOF SCHMID
STEPHAN HIRT
HANS H. SCHELD

Inhaltsverzeichnis

1	Geschichtlicher Hintergrund	1
2	Herzinsuffizienz	5
2.1	Akute Herzinsuffizienz	6
2.2	Chronische Herzinsuffizienz	7
2.3	Pathophysiologie	7
2.3.1	Frank-Starling-Mechanismus	8
2.3.2	Neurohumorale Mechanismen	9
2.3.3	Myokardhypertrophie	11
3	Grunderkrankungen	13
3.1	Dilatative Kardiomyopathie (DCM)	14
3.2	Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	15
3.3	Restriktive Kardiomyopathie (RCM)	17
3.4	Rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)	17
3.5	Terminale ischämische Herzerkrankung (ICM)	18
4	Diagnostik	21

5	Medikamentöse Therapie	25
5.1	ACE-Hemmer	25
5.2	Angiotensin-Rezeptor-Blocker	27
5.3	β -Blocker	28
5.4	Diuretika	29
5.5	Digitalis	31
6	Indikation zur Herztransplantation	33
6.1	Belastungstests	35
6.2	Rechtsherzkatheteruntersuchung	36
6.3	Herzinsuffizienzprognose-Scores	38
6.4	Komorbidität	39
6.5	Checklistenuntersuchungen	41
6.6	Kontraindikationen	43
7	Mechanische Kreislaufunterstützung	47
7.1	Indikation	47
7.2	Kontraindikationen	49
7.3	Wahl des Unterstützungssystems	50
7.4	Präoperatives Management	52
7.5	Intraoperatives Management	53
7.6	Postoperatives Management	54
7.7	Langzeitunterstützung	55
7.8	Thrombembolie	56
7.9	Infektion	57
7.10	Belastungsprotokolle/Entwöhnen	58

8	Organisation der Herztransplantation	61
8.1	Einverständnis	62
8.2	Organangebot	63
8.3	Organisation der Entnahme	66
8.4	Empfängerauswahl	67
8.5	Empfängereinbestellung	67
8.6	Zeitplan	68
8.7	Ablehnung des Organs	69
9	Operationstechniken bei der Herztransplantation	71
9.1	Spenderherzentnahme	71
9.2	Orthotope Herztransplantation in der Technik nach Lower und Shumway	72
9.3	Orthotope Herztransplantation mit bikavalärer Anastomosierung	75
9.4	Total orthotope Herztransplantation	76
9.5	Protektionsmaßnahmen während der Implantation . . .	77
9.6	Besonderheiten nach vorheriger VAD-Implantation	78
10	Perioperatives Management	81
10.1	Narkoseführung	81
10.1.1	Präoperative Vorbereitung	81
10.1.2	Intraoperative Narkoseführung	83
10.1.3	Herz-Lungen-Maschinen-Phase	83
10.2	Frühpostoperative Probleme	85
10.2.1	Vorbereitende Hygienemaßnahmen	86
10.2.2	Pumpversagen	86
10.2.3	Rechtsherzversagen	90
10.2.4	Trikuspidalklappeninsuffizienz	92

11	Akute Abstoßung	93
11.1	Immunsystem	93
11.2	Akute Abstoßung	95
11.2.1	Akute vaskuläre Abstoßung	96
11.2.2	Akute zelluläre Abstoßung	97
11.2.3	Hyperakute Abstoßung	99
11.3	Myokardbiopsie	101
11.4	Immunsuppression	102
11.4.1	Induktionstherapie	104
11.4.2	Erhaltungstherapie	108
11.4.3	Abstoßungstherapie	122
12	Chronische Abstoßung	125
12.1	Pathologie	125
12.2	Diagnostik	132
12.3	Therapie der chronischen Abstoßung	134
13	Infektionsprophylaxe und -therapie	135
13.1	Allgemeine Prinzipien	135
13.2	Prätransplantationsevaluation	136
13.3	Infektionsrisiko in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf	138
13.4	Immunsuppression	140
13.5	Erreger	141
13.5.1	Bakterielle Infektionen	141
13.5.2	Mykobakterielle Infektionen	142
13.5.3	Virale Infektionen	143
13.5.4	Pilzinfektionen	145
13.5.5	Parasiteninfektionen	147
13.6	Diagnostik	148
13.7	Prophylaxe und Therapie	151

14	Nachsorge und Langzeitkomplikationen	157
14.1	Ziele und Organisation der Nachsorge	157
14.2	Abstoßung	158
14.3	Transplantatvaskulopathie	159
14.4	Rhythmusstörungen	160
14.5	Sympathische Reinnervation	161
14.6	Hochdruck	162
14.7	Nieren	162
14.8	Leber	163
14.9	Stoffwechsel	164
14.10	Tumorerkrankungen	164
14.11	Psyche	165
14.12	Nichtkardiale Eingriffe nach Herztransplantation	166
14.13	Kardiale Eingriffe nach Herztransplantation	166
15	Leben mit dem neuen Herzen	167
	Anhang 1: Eurotransplant International Foundation	171
	Anhang 2: Dissoziierter Hirntod	181
	Anhang 3: Impfungen	185
	Literaturverzeichnis	187
	Sachverzeichnis	205

KAPITEL 1 Geschichtlicher Hintergrund

Die Herzinsuffizienz ist seit Urzeiten bekannt. Schon die alten Ägypter, Griechen, Römer und Inder benutzten den Fingerhut als Medizin dafür, obwohl sie keinerlei Verständnis für die zugrunde liegenden Mechanismen hatten. William Withering veröffentlichte seine Erkenntnisse über das Digitalis 1785. In den folgenden Jahrzehnten bestimmten Aderlässe und Blutegel die Therapie. Diuretika folgten erst im 20. Jahrhundert mit Einführung der Thiazide im Jahr 1958. Vasodilatoren kamen in den 70er Jahren mit der Entwicklung der ACE-Hemmer hinzu, erlangten aber erst 1987 mit der Veröffentlichung der CONSENSUS-Studie [211] einen Durchbruch. Das traditionelle Dogma, das β -Blocker eine Herzinsuffizienz verschlechtern, wurde erst 1975 durch Waagstein gebrochen [218]. Der Weg bis zur klinischen Routine war danach aber noch sehr lang.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts begannen sich die Mediziner vermehrt für die Transplantation zu interessieren. Im Tierversuch wurden die verschiedensten Organe verpflanzt. In diesem Umfeld begann auch Alexis Carrel (1873–1944) seine Experimente und entwickelte seine Gefäßnahttechnik. Zusammen mit Charles C. Guthrie veröffentlichte er das Werk „The transplantation of veins and organs“, das bis heute als Eckpfeiler der Gefäß- und Transplantationschirurgie gilt [23]. Dort beschreibt er die erste experimentelle Herztransplantation, die sie an einem Hund durchgeführt hatten, wobei das Transplantat etwa 75 Minuten geschlagen hatte.

In den 30er Jahren führte F. C. Mann die Experimente Carrel fort und transplantierte Hundeherzen in die Halsgegend. Er erkannte, dass die Ursache des nachfolgenden Herzstillstandes nicht auf chirurgisch-technische Fehler zurückzuführen war, sondern dass ein unbekannter Faktor das Überleben der Organe verhindert – er beschrieb als erstes eine Abstoßungsreaktion [132].

Aus der Zeit von 1940–1950 wurden die Arbeiten von Demikhov bekannt, der unzählige verschiedene Techniken zur Transplantation des Herzens und der Lunge entwickelte – allerdings wurden diese Arbeiten erst 1962 ins Englische übersetzt [116]. Er transplantierte beim Hund Herzen, Lungen, Herz- und Lungenlappen zusammen, und er führte auch als erster eine heterotope Herz-Lungen-Transplantation durch. 1960 publizierte er als erster eine Monografie zur thorakalen Organtransplantation „Experimental Transplantation of Vital Organs“ [38].

Die Nachkriegsjahre waren geprägt durch große Fortschritte in der Nierentransplantation, während man sich an die Herztransplantation allerdings noch nicht traute. 1960 führten N. E. Shumway und R. Lower in Stanford eine Serie von Hundeherztransplantationen durch, wobei fünf Hunde zwischen 6 und 21 Tage ohne Immunsuppression überlebten [128]. Im weiteren Verlauf entwickelten sie in autotransplantierten Hunden ihre bis heute am meisten verwendete Operationstechnik. Schließlich erreichten sie bei den Hundeherztransplantationen mit Hilfe von Immunsuppressiva eine Überlebenszeit von über 250 Tagen.

Noch 1964 schreckte Prof. Hardy aus ethischen Bedenken wegen der Todeszeitbestimmung beim Spender und dem damit verbundenen Gewissenskonflikt davor zurück, die Beatmung eines potentiellen Organspenders zu beenden und implantierte seinem Patienten stattdessen ein Schimpansenherz. Es wurde die weltweit erste Xenotransplantation [80].

Die erste Herztransplantation an einem Menschen erfolgte am 3.12.1967 in Kapstadt durch Christiaan Barnard. Empfänger war der 54-jährige gläubige Jude Louis Washkanski, der nach multiplen Herzinfarkten nur noch eine Pumpleistung von 2,5 l/min aufwies. Das Spenderherz stammte von einer 24-jähri-

gen Frau, die nach einem Verkehrsunfall einem Schädel-Hirn-Trauma erlag. Problematisch waren zu dieser Zeit nicht nur die medizinischen Folgen der Transplantation, sondern auch die ethischen und juristischen Konsequenzen. Aus diesem Grunde mussten sowohl der Rabbi als auch ein Richter um Rat bzw. Erlaubnis gefragt werden, und ein passendes Spenderherz eines schwarzen Spenders wurde abgelehnt. Die Spenderin wurde an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und abgekühlt. Das entnommene Herz wurde bereits nach 4 min wieder mit Blut perfundiert und anschließend in der von Lower und Shumway entwickelten Operationstechnik transplantiert [6]. Nach anfänglich gutem Verlauf entwickelte der Patient eine Klebsiellenpneumonie, an der er am 18. Tag verstarb.

Barnards zweite Transplantation erfolgte an Philip Blaiberg, der 18 Monate überlebte und der erste Herztransplantationspatient war, der das Krankenhaus verlassen konnte. Der 5. Patient überlebte die nächste 12 Jahre, der 7. Patient sogar 23 Jahre.

In Deutschland begannen H. Pichlmaier, R. Pichlmayr und W. Brendel im Jahr 1963, sich experimentell mit der Entwicklung der Herztransplantation zu befassen. Sie entwickelten u. a. ein Antilymphozytenserum, das Barnard sehr früh bei seinen Patienten einsetzte. Dennoch sah R. Zenker in München aufgrund der zu erwartenden Probleme zunächst von einer Herztransplantation ab. Die erste deutsche Herztransplantation erfolgte am 13.2.1969 durch F. Sebening. Der Empfänger war ein 36-jähriger Patient mit einer dilatativen Kardiomyopathie, vermutlich infolge einer Myokarditis. Der Patient überlebte nur 27 Stunden und verstarb an einer klinisch nicht erfassten traumatischen Thrombosierung der rechten Herzkranzarterie – eine aortokoronare Bypassanlage war damals noch keine Routine. Auch die zweite deutsche Herztransplantation misslang, da der Empfänger an einer präoperativ nicht erkannten Transposition der großen Gefäße litt, welche operationstechnisch nicht beherrscht werden konnte.

Aufgrund solcher Erfahrungen folgte nach der anfänglichen Euphorie nicht nur in Deutschland, sondern weltweit schon bald eine Ernüchterung. Erst mit der Einführung von Cyclospo-

Tabelle 1. Historische Meilensteine der Herztransplantation

1967	Erste erfolgreiche Herztransplantation durch C. Barnard
1973	Endomyokardbiopsie durch P. Caves
1974	Heterotope Herztransplantation durch C. Barnard
1976	Entdeckung des Cyclosporins durch J.F. Borel
1981	Einführung des Cyclosporins in die Klinik
1997	Transplantationsgesetz

rin A verbesserten sich die Ergebnisse in den nur noch wenigen verbliebenen Transplantationszentren, die die Herztransplantation trotz vieler Rückschläge stetig weiter entwickelten. In Deutschland wurde nach 12-jähriger intensiver Vorbereitung als erstes in München das Herztransplantationsprogramm reaktiviert. Schon 1987 gab es mehr als 10 Herztransplantationszentren, bis zur Jahrtausendwende wurden es über 30 (Tabelle 1).

KAPITEL 2 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz gehört zu den führenden Todesursachen in der westlichen Welt. Während im Alter unter 55 Jahre noch weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz leiden, steigt der Anteil im 65–75. Lebensjahr auf 2–5% und bei über 80-Jährigen auf fast 10% an [90]. Männer sind 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen.

Klinisch kann die Herzinsuffizienz durch die reduzierte Herzfunktion definiert werden, die keine ausreichende Energieversorgung der Endorgane mehr erlaubt. Sie stellt jedoch keine eigenständige Erkrankung dar, sondern umfasst einen Symptomenkomplex, der seine Ursache in vielen Komponenten des Herz-Kreislauf-Systems hat. Die Diagnose ist daher auch erst der Ausgangspunkt einer differentialdiagnostischen Klärung zugrunde liegender Ursachen.

I Definition. Bei einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Organe bzw. Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung aufrecht zu erhalten.

Bei einer pathophysiologischen Betrachtung weist die klinische Manifestation der Herzinsuffizienz bereits auf ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung hin, in dem die durch die Grunderkrankung getriggerten Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, um die benötigte Herzleistung zu erbringen.

2.1 Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz ist definiert durch eine systolische oder diastolische kardiale Dysfunktion, Arrhythmien und/oder ein Missverhältnis zwischen Vorlast und Nachlast. Klinisch handelt es sich um ein bedrohliches Krankheitsbild, das einer sofortigen Behandlung bedarf. Jedoch bestehen klinisch verschiedene Manifestationsformen – je nach dem Ausmaß des reduzierten Herz-Zeit-Volumens, der Minderperfusion von Organen, erhöhtem Pulmonalkapillardruck sowie pulmonaler und peripherer Stauung, die nach Forrester [63] klassifiziert werden (Abb. 1).

Die klinischen Schweregrade der akuten Herzinsuffizienz, die sich an der peripheren Zirkulation (Perfusion) und pulmonalen Auskultation (Stauung) orientieren, werden beim Herzinfarkt nach Killip [108] und bei der Kardiomyopathie nach Nohria [152] klassifiziert (Tabelle 2).

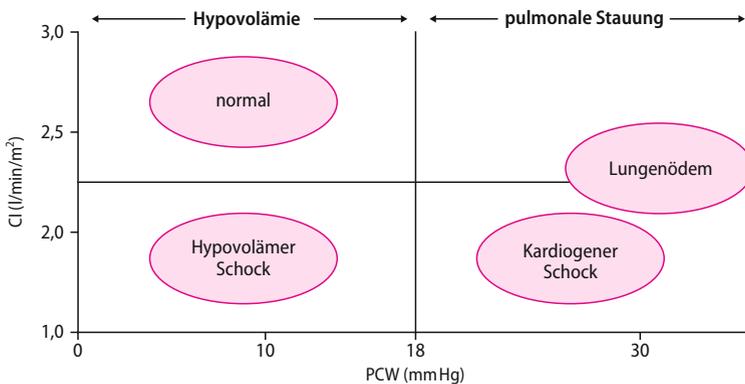


Abb. 1. Klinisch hämodynamische Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz nach Forrester [63]. (CI Herzindex, PCW Pulmonalkapillardruck)

Tabelle 2. Schweregrade der akuten Herzinsuffizienz nach Killip [108] und Nohria [152]

Killip-Stadium		Nohria-Stadium	
I	Keine Herzinsuffizienz	A	„dry and warm“
II	Leichte Herzinsuffizienz	B	„wet and warm“
III	Schwere Herzinsuffizienz	C	„dry and cold“
IV	Kardiogener Schock	D	„wet and cold“

2.2 Chronische Herzinsuffizienz

Die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz in den westlichen Ländern ist die arterielle Hypertonie, die in mehr als der Hälfte der Fälle zu einer koronaren Herzerkrankung führt. Nur bei etwa 20% der Patienten zeigt sich eine isolierte arterielle Hypertonie. Zwei Drittel aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz weisen eine diastolische Dysfunktion mit weitgehend erhaltener Pumpfunktion auf, nur ein Drittel der Patienten zeigt eine systolische Dysfunktion. Die diastolische Dysfunktion, die durch eine verminderte linksventrikuläre Relaxation gekennzeichnet ist, tritt bevorzugt bei älteren Patienten, bei Frauen, bei Adipositas und bei Hypertonikern auf. Histopathologisch findet sich eine myozytäre Hypertrophie und ein erhöhter interstitieller Kollagengehalt.

2.3 Pathophysiologie

Als Folge einer Herzinsuffizienz entwickelt der Organismus zentrale und periphere Kompensationsmechanismen, welche die Herz-Kreislauf-Leistung über eine lange Zeit hinweg stabilisieren können. Die wichtigsten Mechanismen sind eine Erhöhung der Vorlast, eine vermehrte neurohumerale Stimulation und eine myokardiale Hypertrophie. Alle diese Kompensationsmecha-

nismen begünstigen (über einen Circulus vitiosus) jedoch auf lange Sicht eine weitere Verschlechterung der myokardialen Pumpfunktion.

2.3.1 Frank-Starling-Mechanismus

Der Frank-Starling-Mechanismus¹ beschrieb den Zusammenhang zwischen Herzfüllung und Auswurfleistung des Herzens. Je größer das Volumen des während der Diastole einströmenden Blutes ist, desto größer ist auch das bei der folgenden Systole ausgeworfene Schlagvolumen – „das Herz pumpt, was es bekommt“. Die Kraft der Herzmuskelzellen hängt hierbei von der Vorlast bzw. ihrer Vorspannung ab. In bestimmten Grenzen nimmt die Kontraktilität zu, je mehr die Sarkomere der Muskelzellen gedehnt sind. So führt eine Volumenbelastung zunächst zu einer besseren Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente. Die optimale Sarkomerlänge von 2,2 μm wird bei Gesunden normalerweise nicht überschritten. Somit wird die Tätigkeit des Herzens durch den Frank-Starling-Mechanismus an kurzfristige Druck- und Volumenschwankungen angepasst. Es wird auch gewährleistet, dass beide Herzkammern dasselbe Schlagvolumen auswerfen können.

Ein Herzversagen führt zunächst zu einer (peripheren) Flüssigkeitsansammlung und sekundär zu einer Zunahme des linksventrikulären Volumens und Drucks. Die Zunahme des enddiastolischen Volumens führt zu einer Zunahme der Wandspannung (Laplace'sches Gesetz), und bei längerer Sarkomerlänge überlappen sich die Aktin- und Myosinfilamente nicht mehr optimal, so dass die systolische Pumpfunktion weiter beeinträchtigt wird. Somit wird die Frank-Starling-Kurve nach unten verschoben, d.h. es ist eine größere Vorlast bzw. ein stärkerer Anstieg des Füllungsdrucks notwendig, um ein bestimmtes Schlagvolumen zu erreichen (Abb. 2).

¹ Otto Frank (1865–1944) und Ernest Henry Starling (1866–1927)

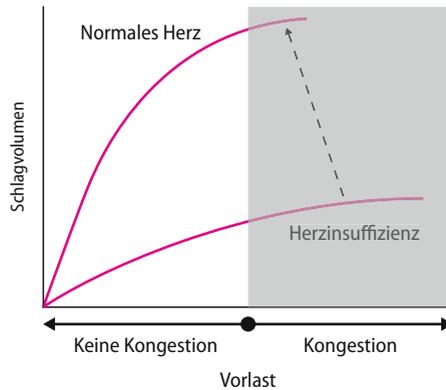


Abb. 2. Veränderung der Frank-Starling-Kurve bei Herzinsuffizienz

Auch eine Steigerung der Nachlast (Zunahme des peripheren Widerstands), die der Gesunde problemlos kompensieren kann, führt beim Herzinsuffizienten zu einem deutlichen Abfall des Schlagvolumens.

Die Pumpleistung des Herzens bzw. die Kontraktilität ist nicht nur von der Vorlast, sondern über den Bowditch-Effekt² auch von der Herzfrequenz abhängig. Beim Gesunden kommt es mit einer Zunahme der Herzfrequenz zu einer Zunahme der Kontraktilität, während dies beim insuffizienten Herzen nicht der Fall ist, und die Inotropie sogar abnehmen kann.

2.3.2 Neurohumorale Mechanismen

Wird die Perfusion der Organe durch einen Abfall des arteriellen Blutdrucks kritisch, versucht der Körper über neurohumorale Mechanismen insbesondere mit einem Anstieg des Herzzeit-Volumens und des peripheren Widerstands zu gegenregulieren:

² Bowditch-Effekt: Kraft-Frequenz-Beziehung des Herzens

- Die Stimulation der Barorezeptoren führt über eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems zur Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Die Katecholamine wirken über die β -Rezeptoren positiv chronotrop und inotrop. Eine Dauerstimulation der β -Rezeptoren führt allerdings zu einer Verminderung (Downregulation) der Rezeptordichte und somit zu einer Abschwächung der Katecholaminwirkung. Die peripheren α -Rezeptoren werden nicht herunterreguliert, wodurch der periphere Widerstand erhöht bleibt. Dies ist zwar für die Aufrechterhaltung des Herz-Zeit-Volumens vorteilhaft, wirkt sich aber negativ auf die Pumpfunktion aus. Über einen gesteigerten Venentonus erhöht sich zudem das Volumenangebot, d. h. die Vorlast.
- Durch die Abnahme des arteriellen Blutdrucks und konsekutive Reduktion der glomerulären Filtrationsrate wird vermehrt Renin freigesetzt. Dies führt zur vermehrten Freisetzung von Angiotensin II, das stark vasokonstriktorisch wirkt und die Nachlast erhöht. Es resultiert auch eine vermehrte Freisetzung von Aldosteron, das durch eine Steigerung der Wasserretention das zirkulierende Volumen anhebt und somit die Vorlast erhöht (RAS-System).
- Die Abnahme des Herz-Zeit-Volumens führt über die atrialen Dehnungsrezeptoren zu einer vermehrten Freisetzung von ADH, welches die renale Wasserausscheidung reduziert und an den peripheren Gefäßen stark vasokonstriktorisch wirkt. ADH erhöht somit die Vorlast und die Nachlast.
- Ebenfalls durch Dehnungsrezeptoren wird das „atrial natriuretic peptid“ (ANP) in den Vorhöfen und das „brain natriuretic peptid“ (BNP) in den Ventrikeln freigesetzt. Bei einer Herzinsuffizienz nimmt die Sekretion der Gewebshormone mit der Zeit ab, und die renalen Rezeptoren werden herunterreguliert. Beide Hormone bewirken an der Niere eine Zunahme der Natriumexkretion sowie eine geringe Vasodilatation, wobei sie mit dem RAS und dem sympathischen Nervensystem interagieren.

- Als Folge der Endorganminderperfusion kommt es auch zu einer vermehrten Produktion von Endothelin-1. Als potenter Vasokonstriktor führt es zu einer Erhöhung des peripheren Widerstands, und somit zu einer Zunahme der Nachlast.
- Zahlreiche Studien haben einen erhöhten Level an TNF- α bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz nachgewiesen. Es wird vermutet, dass TNF- α , welches von aktivierten Makrophagen produziert wird, einen direkten Einfluss auf die Herzfunktion ausübt. Bekannt ist eine Induktion der Apoptose in Myozyten und Endothelzellen.

Durch die Zunahme von Vorlast und Nachlast entsteht letztendlich über einen Circulus vitiosus eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz.

2.3.3 Myokardhypertrophie

Auf eine zunehmende Volumen- oder Druckbelastung reagiert der Herzmuskel mit einer Hypertrophie der Myozyten. Eine Volumenbelastung führt zu einer exzentrischen Hypertrophie (Replikation der Sarkomere in Serie), d.h. zu einer Dilatation des Ventrikels ohne Zunahme der Wanddicke. Im Gegensatz dazu führt eine Druckbelastung auch zu einer Zunahme der Wanddicke (Replikation der Sarkomere parallel), welche der steigenden Wandspannung entgegenwirkt. Wodurch eine Myokardhypertrophie ausgelöst wird, ist noch nicht hinreichend geklärt, jedoch scheinen humorale Faktoren wie Angiotensin, Wachstumshormone und Katecholamine eine Rolle zu spielen.

Auch wenn die Myokardhypertrophie die Auswurfleistung des Herzens zunächst verbessert, führt sie zu pathologischen Veränderungen der diastolischen kontraktile Funktion. Hypertrophiebedingt nimmt die Compliance des linken Ventrikels ab, die Relaxationszeit und die Füllungsphase steigen. Die Herzfrequenz sinkt in Folge dessen. Schließlich wird die Füllung des linken Ventrikels von seiner Vorlast abhängig. Steigende linksatriale Drücke verbessern die linksventrikuläre Füllung, führen aber zu einer pulmonalen Kongestion. Hierbei ist anzumerken,