

SKRIPT HERZ UND KREISLAUF

[Arno Helmborg](#)

Dieses Skriptum ist eine Lernhilfe zu meiner Vorlesung im Modul "Herz-Kreislaufsystem" an der Medizinischen Universität Innsbruck.

Version 1.0

©Arno Helmborg 2011

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

1. REGULATION DES HERZMINUTENVOLUMENS

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

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

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

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

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

Sinkt der Blutdruck ab, verstärkt das Steuerungszentrum in der *Medulla oblongata* den Sympathikotonus. Das führt in der Peripherie über adrenerge α -Rezeptoren zu einer Gefäßverengung in momentan weniger wichtigen Körperregionen wie Haut und

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

- positiv chronotrop (steigert die Schlagfrequenz),
- positiv inotrop (steigert die Kontraktionskraft),
- positiv dromotrop (steigert die Geschwindigkeit der Reizweiterleitung)
- positiv bathmotrop (steigert die Erregbarkeit der Muskelzellmembran).

Die Kurzzeitsteuerung unseres Kreislaufs erfolgt also über das autonome Nervensystem. Dehnen wir jedoch den Zeitraum unseres Interesses etwas aus, muss unser Organismus auch das Blutvolumen steuern. Fällt das Blutvolumen zu weit ab, kann der Druck nicht aufrechterhalten werden. Wie regulieren wir das Blutvolumen? Im Prinzip regulieren wir in einem ersten Schritt das Extrazellulärvolumen und verteilen das mit Hilfe des kolloidosmotischen Drucks der Plasmaproteine zwischen Gefäßen und Interstitium. Mehrere Regelkreise tragen dazu bei: ADH, Durstgefühl, Plasmaproteinproduktion, natriuretische Peptide; für unser Verständnis von chronischer Herzinsuffizienz und deren Therapie ist jedoch das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem am wichtigsten.

Der Sensor dieses Systems für einen Abfall des Blutvolumens sitzt an den Nierenglomerula. Zellen des juxtaglomerulären Apparats schütten Renin aus, wenn der Druck in der afferenten Arteriole abfällt. Diese Ausschüttung wird verstärkt, wenn gleichzeitig die NaCl-Konzentration an der *Macula densa* im distalen Tubulus ansteigt, was für Salz/Wasser-Verluste spricht, und Sympathikusaktivierung besteht. Renin kurbelt daraufhin ein komplexes Programm an, das den Blutdruck steigert und weitere Salz/Wasserluste minimiert.

Renin ist eine Protease, die aus dem von der Leber produzierten Plasmaprotein Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I herausbricht. Dieses wird durch *Angiotensin converting enzyme (ACE)*, das vor allem in den Endothelzellen der Lunge exprimiert wird, zum Oktapeptid Angiotensin II verkleinert. Die meisten Effekte von Angiotensin II werden über den AT_1 -Rezeptor vermittelt. Angiotensin II stimuliert die Synthese von Aldosteron in der Nebennierenrinde. Aldosteron ist unser Salzsparsparhormon. Das Mineralkortikoid bewirkt einen verstärkten Einbau von Na^+ -Kanälen und $-$ Transportern in die Zellmembran des Sammelrohrs und bewirkt damit eine fast vollständige Rückresorption von Na^+ und, im Gefolge, Wasser. Angiotensin II wirkt auch im ZNS und fördert dort das Entstehen des Durstgefühls, damit das Blutvolumen wieder aufgefüllt werden kann. Angiotensin II verstärkt die Freisetzung von Catecholaminen aus der Nebenniere und anderswo und unterstützt damit die Sympathikusaktivität. In höheren Konzentrationen wirkt Angiotensin II, wie sein Name schon sagt, verengend auf Arteriolen und steigert damit den Blutdruck direkt. Außerdem wirkt chronisch erhöhtes Angiotensin II als Wachstumsfaktor auf das Myokard und trägt damit zur Herzhypertrophie bei.

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

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

Druck-Volumen-Beziehungen

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

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

2. CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ

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

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

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

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

Kardiomyopathie

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

- Hypertrophische Kardiomyopathie: die Wand des linken Ventrikels ist verdickt, das Volumen aber nicht vergrößert. Das geht lange gut, doch je dicker die Wand ist, desto schwieriger wird es, alle Myokardzellen mit Sauerstoff zu versorgen.
- Restriktive Kardiomyopathie: Narben oder Infiltrationen behindern die Dehnung und damit die Füllung des linken Ventrikels.
- Dilatative Kardiomyopathie: das Volumen des linken und/oder rechten Ventrikels ist vergrößert. Hier arbeitet das Herz in einem ungünstigen Bereich, da es durch die höhere Wandspannung einen höheren Sauerstoffverbrauch hat. Gleichzeitig behindert die Wandspannung die Versorgung des Myokards über die Koronargefäße. Es kommt daher oft zu ischämischen Myokardbezirken, die zu einem Absinken der Ejektionsfraktion (Schlagvolumen im Verhältnis zum enddiastolischen Volumen) oder zu Arrhythmien führen.
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie: bei dieser meist genetisch bedingten Form liegt das Problem im rechten Ventrikel. Myokard wird zunehmend durch Fettgewebe ersetzt, was zu Rechtsherzinsuffizienz und Rhythmusstörungen führt.

Systolische und diastolische Dysfunktion

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

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

Progredienz

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

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

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

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

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

Ist die Einschränkung der Pumpfunktion linksherzbetont, vergrößert sich in der Lunge die Dicke des Flüssigkeitsfilms zwischen Alveolen und Kapillaren. Durch die längere Diffusionsstrecke wird der Gasaustausch behindert. Nur mehr ein Teil des Hämoglobins wird mit O₂ beladen, was zur Dyspnoe unter Belastung beiträgt. In stärkerer Ausprägung entsteht ein lebensgefährliches Lungenödem, bei dem Flüssigkeit auch in die Lufträume gedrückt wird.

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

Die erhöhte Wandspannung führt auch zu einer Freisetzung natriuretischer Peptide durch den Ventrikel (irreführend als BNP, *brain natriuretic peptide*, und Nt-proBNP, N-terminales proBNP, bezeichnet). In dieser Situation sind diese nicht in Lage, das Volumen wirksam zu reduzieren, doch stellen sie einen auch prognostisch wertvollen Messwert dar, der Aufschluss über den Schweregrad der Herzinsuffizienz gibt.

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

Pharmakologische Querverstrebung: Ansatzpunkte der Therapie

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

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

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

Auf die Anwendung von **β-Blockern** zur Therapie der Herzinsuffizienz gelangte man über Umwege. Die logische Überlegung war zunächst, positiv inotrop wirksame β-Sympathomimetika zu verwenden, um die Kontraktionskraft des Herzens und damit das Schlagvolumen weiter zu steigern. In der praktischen Erprobung fand sich jedoch, dass unter

dieser Therapie mehr Patienten starben. Dagegen hatten β -Blocker einen unerwarteten therapeutischen Effekt. Während eine Stimulation der Herzaktion durch Sympathikusaktivierung über β -Rezeptoren ein unentbehrlicher Anpassungsmechanismus ist, hat eine Daueraktivierung von β -Rezeptoren negative Effekte: sie fördert unerwünschtes Remodelling. Unter Daueraktivierung gehen mehr Myokardzellen in Apoptose; der Ventrikel dehnt sich aus bei verminderter Auswurfraction.

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

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

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

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

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

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

3. SCHOCK

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

Über Kompensationsmechanismen versucht der Organismus zunächst, den Schaden zu minimieren. Hält der Zustand der Sauerstoffunterversorgung zu lange an, verstärken die

Kompensationsmechanismen allerdings die Probleme. Es kommt zu einem *Circulus vitiosus* (Schockspirale).

Ein Schock kann dadurch verursacht werden, dass

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

3.1 Kardiogener Schock

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

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

Wie geschieht das? Die rascheste und wichtigste Maßnahme ist eine Sympathikusaktivierung über die Barorezeptoren. In diesem Fall erfolgt keine dosierte Aktivierung wie bei der chronischen Herzinsuffizienz, sondern der Sympathikus gibt alles, was er hat. Am Herzen selbst erfolgt die schon besprochene Steigerung von Frequenz und Kontraktilität über β_1 -Rezeptoren. Die Arteriolen der peripheren Organe werden über α_1 -Rezeptoren so weit wie möglich kontrahiert. Herz und ZNS entkommen dieser Abschaltung durch Autoregulation. Die venösen Kapazitätsgefäße werden über α_2 -Rezeptoren kontrahiert, sodass der Rückfluss zum Herzen gesteigert wird. Die Bronchien werden über β_2 -Rezeptoren weit geöffnet; die Darmmuskulatur über den selben Mechanismus stillgelegt.

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

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

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

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

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

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

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

3.2 Hypovolämischer Schock

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

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

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

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

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

3.3 Distributiver Schock

Beim distributiven Schock verringert sich in erster Linie die Spannungseinstellung der Blutgefäße. In Relation zum vorhandenen Blutvolumen ist zu viel "Gefäßraum" vorhanden, sodass der Druck in den Keller fällt. Dadurch findet man keine Zentralisation, die Haut des Patienten ist warm. Nach Ursache unterscheiden wir den anaphylaktischen, den septischen und den neurogenen Schock.

Anaphylaktischer Schock

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

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

Septischer Schock

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

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

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

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

Neurogener Schock

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

3.4 Obstruktiver Schock

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

3.5 Hämodynamische und Laborparameter

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

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

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

4. ARTERIOSKLEROSE

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

Der Begriff Arteriosklerose umfasst drei morphologisch definierte pathologische Veränderungen:

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

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

4.1 Risikofaktoren

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

Durch Lebensstil beeinflussbare Risikofaktoren:

Hypercholesterinämie. Cholesterin und Cholesterolester im Blut sind hauptsächlich auf die Lipoproteinpartikel LDL und HDL aufgeteilt. Je höher das LDL-Cholesterin, desto höher das Atheroskleroserisiko: Einlagerung von LDL-Cholesterin in die Arterienwand ist ein wichtiger Aspekt der Erkrankung. HDL transportiert Cholesterin aus der Peripherie ab zur Leber. Hohes HDL stellt daher einen Schutz vor Atherosklerose dar. Cholesterinreiche Nahrung (Eier, Butter, rotes Fleisch; Pflanzen enthalten kein Cholesterin) erhöht den LDL-Cholesterinspiegel, ebenso Nahrung, die reich an trans-ungesättigten Fettsäuren ist. Allerdings kann eine entsprechende Ernährung das LDL-Cholesterin nur um etwa 10% senken, da der Spiegel stark durch genetische Faktoren bestimmt wird. Schützendes HDL wird durch aerobes körperliches Training und moderaten Rotweinkonsum erhöht, durch Rauchen und Übergewicht jedoch erniedrigt.

Pharmakologische Querverstrebung: Ist der LDL-Cholesterinwert auch bei geringer Cholesterinaufnahme mit der Nahrung noch zu hoch, bedeutet das, dass der Körper selbst zu viel Cholesterin synthetisiert. Diese Synthese kann durch Statine gehemmt werden. Statine wie Simvastatin oder Atorvastatin hemmen das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Cholesterinsynthese, HMG-CoA-Reduktase (Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase). Darüber hinaus haben Statine atherosklerosehemmende Wirkung über im Detail noch nicht genügend verstandene weitere Mechanismen.

Bluthochdruck. Arterielle Hypertonie erhöht den mechanischen Stress, dem die Endothelzellen ausgesetzt sind. Bluthochdruck wird durch unseren [überhöhten Salzkonsum](#) gefördert. Hypertonie ist auch medikamentös gut behandelbar.

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

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

Unbeeinflussbare Risikofaktoren:

Manche Risikofaktoren sind unbeeinflussbar. Je **älter** wir werden, umso mehr Läsionen zeigen unsere Arterien. **Männer** entwickeln früher Arteriosklerose als Frauen. **Familiengeschichten** dokumentieren die Weitergabe atherosklerosefördernder Allele vieler polymorpher Genloci. Musterbeispiel sind die familiären **Hyperlipoproteinämien Typ II und III**.

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

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

4.2 Pathogenese

Endothelirritation (*endothelial injury* oder *dysfunction*)

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

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

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

Akkumulation von Lipoproteinen in der Intima

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

Bildung von Schaumzellen und fatty streaks

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

Anwachsen zur fibrösen Plaque

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

Instabile Plaques und Thrombusbildung

Die Dicke der fibrösen Kappe ist das Resultat der Dynamik von Synthese und Abbau extrazellulärer Matrix. Entscheidend für den weiteren Verlauf ist, ob die durchgängige Endothelauskleidung der Arterie aufrecht erhalten werden kann. Der pulsierende arterielle Druck zerrt an der Grenze zwischen elastischer Gefäßwand und inelastischer Plaque. Plaques mit dicker Kappe sind stabil. Plaques mit dünner Kappe sind vulnerabel: die dünne Membran

neigt dazu, im Schulterbereich der Plaque zu reißen. In diesem Fall bildet sich sofort ein Thrombus ausgehend vom exponierten Gewebe, der eine Koronararterie oder Arterie im ZNS rasch vollständig verschließen kann.

Aneurysmenbildung, Ruptur

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

5. ARTERIELLE ZIRKULATIONSTÖRUNGEN

Stenosen und Verschlüsse

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

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

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

Der Druckabfall jenseits des Hindernisses führt dazu, dass über feine Anastomosen Umgehungskreisläufe in Gang gesetzt werden. In den Arteriolen im distalen Teil dieser Anastomosen kommt es zur Strömungsumkehr; diese werden durch Autoregulation weit gestellt. Durch den großen Druckgradienten ergibt sich in diesen Anastomosen eine hohe Strömungsgeschwindigkeit. Die erhöhte Scherspannung führt zu einem Umbau dieser kleinen Gefäße: sie werden durch Vermehrung von Bindegewebe und glatten Muskelzellen verstärkt und wachsen sowohl im Durchmesser als auch in der Länge. Im Endausbau entstehen korkenzieherartig geschlängelte Kollateralgefäße.

Stadien einer Gliedmaßenarterieninsuffizienz nach Fontaine:

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

Steal-Syndrome

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

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

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

Aortendissektion

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

Aortendissektionen entstehen an zwei typischen Stellen:

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

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

Gefäßspasmen: Raynaud-Phänomen

Das primäre Raynaud-Phänomen tritt relativ häufig bei jungen Frauen auf. Durch Kälteexposition kommt es zu einem Vasospasmus der Hände: Handrücken und Finger werden weiß bis livid und schmerzen. In der Regel lösen sich die Spasmen, vor strukturelle Schäden auftreten.

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

Fisteln

Solitäre arteriovenöse Fisteln entstehen entweder traumatisch oder intentional beim Anlegen

von Dialyse-*Shunts*, während multiple kleinkalibrige arteriovenöse Verbindungen angeboren vorkommen können.

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

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