

# Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

## Grundlagen der Physiologie der Herzfunktion

Basiswissen für die  
pharmazeutische  
Betreuung  
kardiovaskulärer  
Patienten



Aufbau und Funktionsprinzip  
Reizbildung und Reizleitung  
Myokardiale Kontraktion

Der Koronarkreislauf  
Störungen der Herzfunktion

# Grundlagen der Physiologie der Herzfunktion.

## Basiswissen für die Beratung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Prof. Dr. Georg Kojda  
Fachpharmakologe DGPT,  
Fachapotheker für Arzneimittelinformation

Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie  
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität  
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf  
[kojda@uni-duesseldorf.de](mailto:kojda@uni-duesseldorf.de)

### Lektorat:

Prof. Dr. Axel Goedecke, Institut für Physiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum  
**Fortbildungstelegramm Pharmazie** finden Sie hier\*:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/index.html>

## Abstract

Pharmacists commonly face patients with cardiovascular diseases and their pharmacotherapy. Such diseases are often caused by an impairment of the myocardial pump function. This function is generally characterized by physiological variables such as ejection fraction, stroke volume and cardiac output. It is a critical component for maintaining blood pressure and, thus, for the supply of tissues with oxygen and nutrients. The pump function of the heart is dependent on different physiologic variables which functionally modulate the heart muscle, the conductive system and the coronary circulation. While the autonomic nervous system acts via the release of several mediators, the Frank-Starling mechanism is independent of mediators. The adaptation of the myocardial pump function to various physical stains is very important. This adaptation is achieved by a modulation of coronary perfusion and of inotropy, chronotropy and lusitropy. Although myocardial diseases may originate from a dysfunction of a certain myocardial tissue, it is usually associated with a general malfunction of the heart. For example, the impairment of myocardial perfusion through the coronary circulation in coronary artery disease is usually associated with an impairment of myocardial contraction and with arrhythmias. A basic knowledge on the physiology of myocardial function appears indispensable for over the counter consultations in pharmacies of cardiovascular patients.

## Abstrakt

Jeder Apotheker kommt täglich mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und deren Pharmakotherapie in Berührung. Häufig stehen bei solchen Erkrankungen ernsthafte Störungen der Herzfunktion im Vordergrund. Die myokardiale Pumpfunktion wird im Allgemeinen durch Größen wie Ejektionsfraktion, Schlagvolumen oder Herzminutenvolumen gekennzeichnet. Sie ist eine ganz wesentliche Komponente der Aufrechterhaltung des Blutdrucks und damit der Versorgung der Körpergewebe, beispielsweise mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Pumpfunktion des Herzens ist

von unterschiedlichen Größen abhängig, die in den verschiedenen Herzgeweben, der Herzmuskulatur, dem Reizleitungssystem und dem Koronarsystem, wirksam werden. Dabei spielen sowohl Mediator-abhängige Mechanismen, wie beispielsweise das vegetative Nervensystem, als auch Mediator-unabhängige Mechanismen, wie beispielsweise der Frank-Starling-Mechanismus, eine Rolle. Wichtig ist die Anpassung der myokardialen Pumpfunktion an unterschiedliche körperliche Belastungen. Diese wird physiologisch durch eine Veränderung von koronarer Durchblutung, Inotropie, Chronotropie und Lusitropie erreicht. Störungen der Herzfunktion betreffen in der Regel alle Herzgewebe, auch wenn die eigentliche Ursache zunächst nur ein Herzgewebe betreffen kann. So führt der myokardiale Durchblutungsmangel bei koronarer Herzkrankheit auch zu Fehlfunktionen innerhalb der Herzmuskulatur und dem Reizleitungssystem. Für die pharmazeutische Beratung kardiovaskulär Erkrankter ist die Kenntnis grundlegender physiologischer Zusammenhänge der Herzfunktion unerlässlich.

## Einleitung

Das Herz-Kreislaufsystem besteht aus dem Herzmuskel, dem Koronarkreislauf, dem Lungenkreislauf, und dem großen Körperkreislauf. Es erfüllt eine Reihe lebenswichtiger Funktionen. Hierzu gehören u.a.:

- die Versorgung der Gewebe mit Sauerstoff
- die Versorgung der Gewebe mit Wasser und Nährstoffen
- der Transport von korpuskulären Blutbestandteilen zur
  - Bekämpfung von Infektionen
  - Wundheilung bei Verletzungen
- der Transport von Botenstoffen zur interzellulären Kommunikation

Eine Reihe der vielfältigen Funktionen des Herz-Kreislaufsystems lassen sich durch Arzneistoffe beeinflussen. Daher ist das Verständnis der Physiologie dieses Systems eine wesentliche Voraussetzung zum Verständnis der Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneistoffen mit kardiovaskulärem Angriffspunkt.

## Das Herz

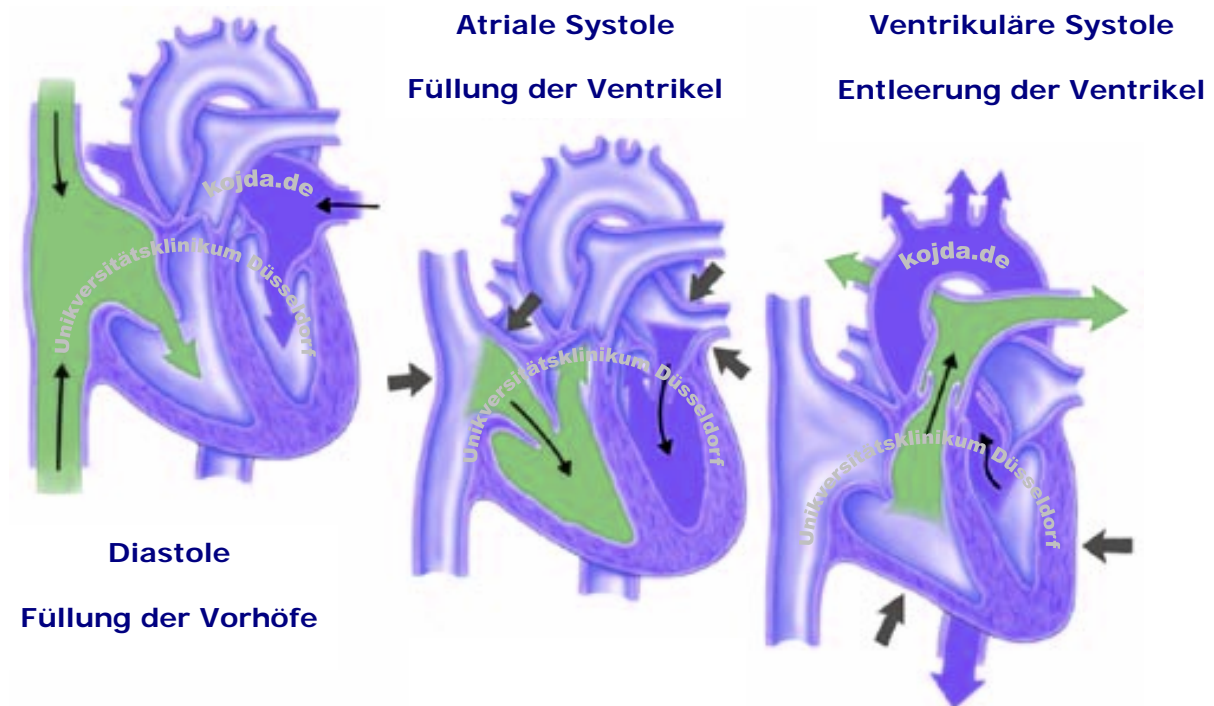
Das Herz erfüllt die Aufgabe die Zirkulation des Blutes durch den Körper zu gewährleisten. Es ist ein rhythmisch kontrahierender Hohlmuskel. Im Hinblick auf den Aufbau und die Funktion unterscheidet man zwischen

- rechtem Herz, welches sauerstoffarmes Blut aus dem Körperkreislauf in den Lungenkreislauf pumpt,
- und linkem Herz, welches sauerstoffreiches Blut aus dem Lungenkreislauf in den Körperkreislauf pumpt.

Beide Herzteile bestehen jeweils aus einem Vorhof und einer Kammer. Beide Hohlkammern werden durch Segelklappen (Atrioventrikularklappen) voneinander getrennt: im rechten Herz die **Trikuspidal-** und im linken Herz die **Mitralklappe**. Weiterhin werden die ventrikulären Kammern durch Taschenklappen gegenüber dem Blutgefäßsystem abgegrenzt: im rechten Herz die Pulmonal- und im linken Herz die Aortenklappe.

## Aufbau und Funktionsprinzip des Herzens

Ist die Muskulatur des Herzens erschlafft, spricht man von **Diastole**, während der Zustand der Kontraktion mit **Systole** bezeichnet wird. Sowohl die Vorhöfe als auch die Ventrikel kontrahieren jeweils synchron. Dabei fällt die Systole der Vorhöfe zeitlich mit der Diastole der Ventrikel zusammen. Während der Diastole bestimmt der Druck des zum Herzen strömenden Blutes, welches aus der oberen und unteren Hohlvene in den rechten Vorhof gelangt, auch den Druck im rechten Vorhof (**Abb. 1**). Diesen Druck nennt man Vorlast (siehe unten). Er liegt bei Gesunden bei etwa 12 mmHg, kann aber bei Herzkrankungen, z.B. Herzinsuffizienz, dramatisch ansteigen. Bei der Kontraktion des rechten Vorhofs wird das Blut durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel gepresst. Dieser befördert das sauerstoffarme venöse Blut mit niedrigem Druck in die Lungenschlagader.



**Abb. 1:** Prinzip der Pumpfunktion des Herzens.

Das in der Lunge mit Sauerstoff gesättigte Blut gelangt zunächst in den linken Vorhof. Bei dessen Kontraktion strömt es durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel, der in der Diastole noch zum **Niederdrucksystem** zählt (**Abb. 2**). Wenn durch die Kontraktion der Druck im linken Ventrikel größer geworden ist als der Aortendruck, öffnet sich die Aortenklappe und das Blut wird ausgeworfen. Der Aortendruck ist also der Druck gegen den der linke Ventrikel anpumpen muss. Dieser Druck wird auch als **Nachlast** bezeichnet (siehe unten). Er liegt bei Gesunden bei etwa 120 mmHg, kann aber Erkrankungen, z.B. Hypertonie, dramatisch ansteigen. Die Kontraktion der beiden Ventrikel pumpt Blut in den kleinen und großen Kreislauf. Das pro Herzschlag von jedem Ventrikel ausgeworfene Blutvolumen nennt man **Schlagvolumen**. Es beträgt bei Erwachsenen etwa 70-100 ml. Das Schlagvolumen entspricht jedoch nicht dem enddiastolischen Ventrikelvolumen, denn es werden bei jeder Kontraktion des linken Ventrikels nur 50-70 % des enddiastolischen Ventrikelvolumens ausgeworfen. Diesen ausgeworfenen Anteil bezeichnet man als **Ejektionsfraktion**. Demnach

werden also bei einer durchschnittlichen Herzfrequenz von 75 Schlägen/min (junge Erwachsene) innerhalb einer Minute ca. 5-7 l Blut in den großen Kreislauf befördert. Dieses Blutvolumen bezeichnet man mit **Herzminutenvolumen**.

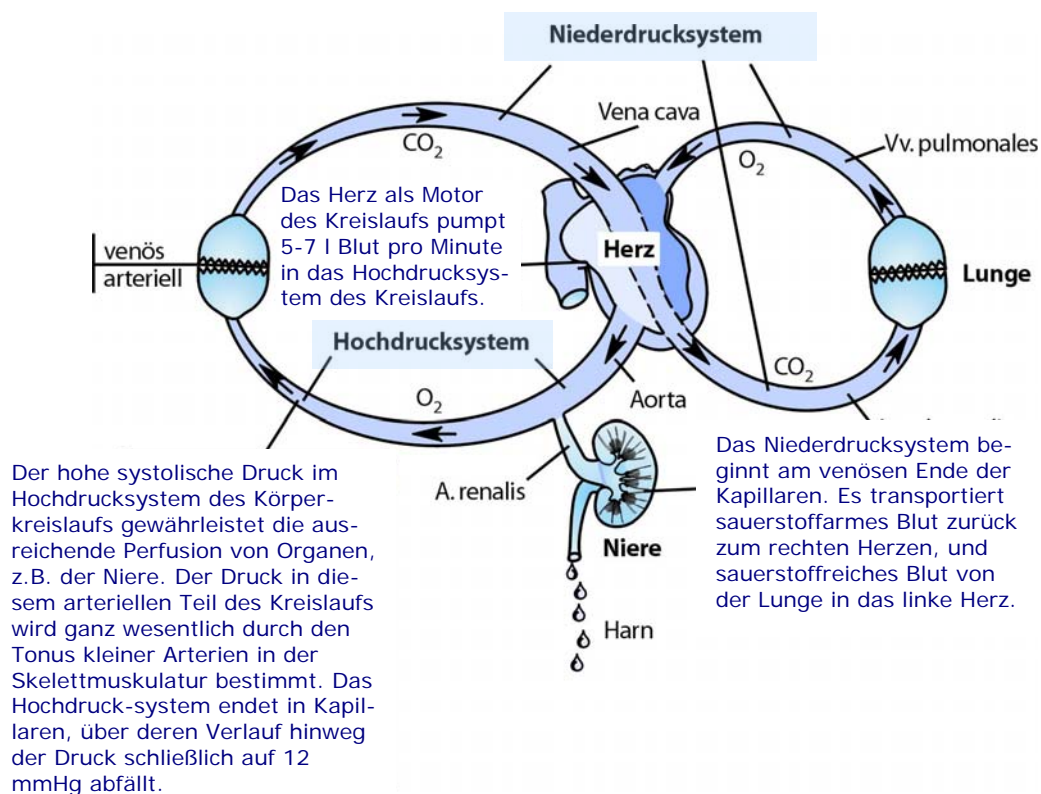
Die notwendige dynamische Anpassung der Förderleistung des Herzens an die wechselnde körperliche Aktivität und damit den Sauerstoffbedarf des Organismus wird im Wesentlichen durch folgende Steuerungsmechanismen gewährleistet:

**Steigerung der Kontraktionskraft**

durch  $\beta_1$ -Adrenozeptoren vermittelte direkte Beeinflussung der Herzmuskelzelle, führt zur Steigerung der Kontraktilität bei unveränderter Vordehnung, und

**Steigerung der Frequenz**

durch  $\beta_1$ -Adrenozeptoren vermittelte Steigerung der Sinusknotenaktivität, leichte Verkürzung der Systole und starke Verkürzung der Diastole, bewirkt Einschränkung der Koronardurchblutung)



**Abb. 2:** Das Nieder- und das Hochdrucksystem des menschlichen Kreislaufs.

Beide Wirkungen werden durch die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin vermittelt. Während Noradrenalin aus den freien Nervenendigungen des **sympathischen Nervensystems** und somit direkt „vor Ort“ ausgeschüttet wird, stammt das Adrenalin aus dem Nebennierenmark und erreicht die entsprechenden Rezeptoren über den Blutweg.

Neben dieser neurohumoralen Regulation der Herztätigkeit, existiert ein weiterer Anpassungsmechanismus des Herzens, der durch den Tonus des Gefäßsystems gesteuert wird, denn folgende bereits genannte Größen (siehe oben) bestimmen funktionelle Änderungen:

#### Vorlast

Volumenbelastung des Herzens, gegeben durch venösen Rückstrom (Venentonus); größere enddiastolische Füllung der Ventrikel bewirkt Anstieg des enddiastolischen Drucks, stärkere Dehnung der Ventrikelwand mit Zunahme der Wandspannung sowie Erhöhung des Schlagvolumens

#### Nachlast

Druckbelastung des Herzens, gegeben durch peripheren Widerstand bzw. Aortendruck, höherer Aortendruck bewirkt letztlich eine größere Druckentwicklung bei gleichem Schlagvolumen, eine höhere enddiastolische Füllung sowie einen Anstieg der Wandspannung

Diese nicht neurohumoralen Anpassungen werden als **Frank-Starling-Mechanismus** bezeichnet. Sie funktionieren autoregulatorisch, sind unabhängig von der Frequenz und beruhen letztlich darauf, dass bei höherer Vordehnung der Herzwand eine größere Kraftentwicklung möglich ist. Nach heutigem Verständnis sind sie weniger bei einer Leistungsanpassung sondern eher im Fall isolierter Volumen- bzw. Druckänderungen oder der Einwirkung von Pharmaka von Bedeutung.

### Reizbildungs- und Reizleitungsge- webe

Der **Sinusknoten**, ein Reizbildungsge-  
webe in der rechten Vorhofwand, steuert die rhythmische Herzaktion. Die Zellen des Sinusknotens können spontan depo-

larisieren. Hierfür ist die Aktivität eines multirezeptiven Ionenkanals, des IF-Kanals, erforderlich. Diese Aktivität führt zur Auslösung von Aktionspotenzialen (Schrittmacher). Die so entstandene elektrische Erregung breitet sich über die Vorhofmuskulatur aus und wird über den Atrioventrikular-Knoten (**AV-Knoten**) und das **His-Purkinje-System** (His-Bündel, Bündelschenkel und Purkinje-Fäden) auf die Kammermuskulatur übertragen.

Die dabei in jedem einzelnen Gewebe entstehenden Aktionspotenziale zeigen deutliche Unterschiede (**Abb. 3**). Dies betrifft u.a. die beteiligten Ionenströme und die Depolarisationsgeschwindigkeit. Die im Vergleich zum Skelettmuskel (ca. 20 ms) lange Dauer der Aktionspotenziale bei Herzmuskelzellen von ca. 300 ms bedingt eine entsprechende lange **Refraktärperiode**. Während dieser Periode kann kein neues Aktionspotenzial entstehen. So wird nicht nur eine ausreichende Ventrikelfüllung gewährleistet, sondern auch einen Schutz vor Störungen des Herzrhythmus und einer Tetanie (Krampf durch rasch wiederholte Reizung) geboten.

Veränderungen innerhalb des Erregungssystems werden mit den folgenden Begriffen bezeichnet:

#### chronotrop

die Erregungsbildung (z.B.: positiv chronotrop=Steigerung der Herzfrequenz)

#### dromotrop

die Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit (z.B.: positiv dromotrop=schnellere Leitung)

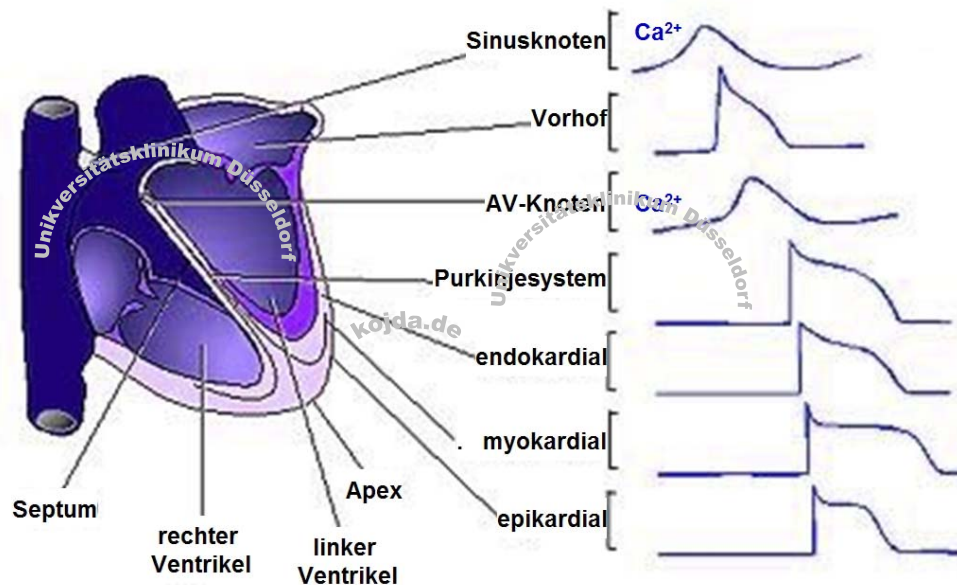
#### bathmotrop

die Erregungsschwelle im Arbeitsmyokard (z.B.: positiv bathmotrop=leichtere Erregung)

#### lusitrop

die Relaxation Myokards (z.B.: positiv lusitrop=schnellere Relaxation)

Der **Automatismus** des Sinusknotens bestimmt die Ruhfrequenz des Herzens. Dieser steht überwiegend unter dem Einfluss parasympathatischer Impulse des **N. vagus**.



**Abbildung 3:** Verschiedene Aktionspotenziale, wie Sie im Herzen im Rahmen der Erregungsbildung- und Leitung entstehen. Während normalerweise das Aktionspotenzial durch den Einstrom von Na<sup>+</sup> in die Herzzelle eingeleitet wird, übernimmt im Sinus- und im AV-Knoten Ca<sup>2+</sup> diese Aufgabe. Aus diesem Grund sind z.B. Kalziumantagonisten wie Verapamil für die Behandlung von z.B. supraventrikulären Arrhythmien geeignet.

Eine Steigerung parasymphathischer Impulse führt zu einer vermehrten Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin im Sinus- und im AV-Knoten, eine Verminderung bewirkt das Gegenteil. **Acetylcholin** verändert die Aktivität der Ionenkanäle, die an der Ausbildung der Aktionspotenziale beteiligt sind. Dementsprechend führt eine Vagusreizung zur Reduktion von Herzfrequenz und Überleitungsgeschwindigkeit. Dies beruht u.a. auf einer Reduktion der Depolarisationsgeschwindigkeit. Andererseits führen Impulse des Sympathikus, getragen durch den Überträgerstoffe **Noradrenalin** (hauptsächlich neuronal) und **Adrenalin** (hauptsächlich humoral, Nebennierenmark) zu einer Erhöhung der Depolarisationsgeschwindigkeit, woraus sich u.a. eine Steigerung von Herzfrequenz und Überleitungsgeschwindigkeit ergibt.

Die extrazelluläre Konzentration von Elektrolyten beeinflusst maßgeblich die kardiale Erregungsbildung und -leitung. Dies gilt hauptsächlich für Kalium, da das Ruhepotenzial ein Kaliumgleichgewichtspotenzial ist:

#### Hyperkaliämie

Steigt Kaliumkonzentration über den Normbereich hinweg an (> 5

mmol/l), kommt es zunächst zur Erhöhung dann zur Erniedrigung von Erregbarkeit und Leitungsgeschwindigkeit einschließlich Hemmung der Sinusknotenautomatie (Bradykardie, Asystolie). So bewirkt die Anwendung kaliumhaltiger (kardioplegische) Lösungen einen Herzstillstand (z.B. Herz-OP). Andererseits kann eine Hyperkaliämie auch zu lebensbedrohlichen ventrikulären **Herzrhythmusstörungen** führen. Dies gilt insbesondere für bereits herzkrankte Patienten und/oder bei Einnahme bestimmter Pharmaka (z.B. herzwirksame Glykoside). Darauf muss bei einer Pharmakotherapie, die den Kaliumspiegel erhöhen kann (z.B. ACE-Hemmer wie Captopril und AT-1-Blocker wie Losartan) unbedingt geachtet werden.

#### Hypokaliämie

Sinkt die Kaliumkonzentration unter den Normbereich (< 3,5 mmol/l), kommt es zur Stimulation ventrikulärer Schrittmacher (positiv bathmotrop) mit der Gefahr lebensbedrohlicher ventrikulärer **Herzrhythmusstörungen** (ventrikuläre Tachykardien). Diese beruhen z.B. auf der Förderung von Reentry-

Mechanismen. Darunter wird die Entstehung lokal begrenzter kreisender Erregungen innerhalb der ventrikulären Herzmuskulatur verstanden, die sich der physiologischen unidirektionalen Erregungsleitung im Herzen entzieht. Dadurch entsteht vereinfacht ausgedrückt ein ventrikulärer Schrittmacher, der letztlich stark tachykard wirksam werden kann. Darauf muss bei einer hypokalämisch wirksamen Pharmakotherapie (z.B. Saluretika) unbedingt geachtet werden.

Während der Phase der kardialen Erregungsrückbildung kann ein starker Stromimpuls (z.B. Unfall) zur Ausbildung von lebensbedrohlichem **Kammerflimmern** (Kammerfrequenz 350-500/min, ohne Blutauswurf) führen, welches ebenfalls auf "Reentry"-Mechanismen beruht. Ein starker großflächiger Stromimpuls wird jedoch auch ein therapeutisch eingesetzt, denn damit läßt sich eine Synchronisation aller Zellen auf ein Erregungsniveau erreichen und so ein Kammerflimmern beenden (elektrische Kardioversion). Kammerflimmern ist eine häufige Todesursache nach einem Herzinfarkt. **Vorhofflattern** (ca. 220-350/min) und **Vorhofflimmern** (350-600/min) sind nur selten akut lebensbedrohlich. Wichtig ist es jedoch, die Aktivität von Sinus- und AV-Knoten zu dämpfen, um eine Überleitung der hohen Vorhoffrequenzen auf die Ventrikel zu vermeiden. Eine solche Wirkung läßt sich beispielsweise durch den Kalziumantagonisten **Verapamil** (siehe **Abb. 3**) oder auch durch herzwirksame Glykoside erreichen. Ebenfalls wichtig ist es, die Bildung von Thrombosen zu verhindern. Hierfür wird in der Regel eine antikoagulatorische Therapie mit z.B. **Phenprocoumon** eingesetzt.

### Das Herzmuskelgewebe

Herzmuskelgewebe zählt wie der Skelettmuskel zur quer gestreiften Muskulatur. Die einzelnen Muskelzellen bilden ein dreidimensionales Netz, bei welchem die Erregung innerhalb der Muskulatur von Zelle zu Zelle weitergegeben wird. Ganz wesentlich für die Herzfunktion ist die zeitliche Abfolge (erst Vorhof, dann Ventrikel) sowie die Synchronizität der

Kontraktion. Ähnlich wie beim Skelettmuskel führt die elektrische Erregung der Zellmembran zur Kontraktion des Herzmuskels (**elektromechanische Kopplung**). Bei der Erregungsübertragung vom Reizleitungssystem selbst oder von einer benachbarten Herzmuskelzelle, kommt es zur Ausbildung eines Aktionspotenzials. Dabei wird die Membran der Herzmuskelzelle durch Einstrom von Natriumionen depolarisiert (**Abb. 3**, myokardial).

Die Depolarisation aktiviert (öffnet) kardiale Kalziumkanäle (L-Typ), worauf ein Einstrom von Kalziumionen folgt. Das Quantum der eingeströmten Kalziumionen reicht zwar nicht zur Ausbildung einer Kontraktion aus, bewirkt aber eine Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (kalziuminduzierte Kalziumfreisetzung). Erst dadurch resultiert eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration um das 10- bis 100-fache, die zur Aktivierung der Myofilamente und somit zur Kontraktion führt. Die Reduktion der erhöhten zyttoplasmatischen Konzentration von Kalziumionen durch Kalziumausstrom und -rückspeicherung geht der Relaxation des Herzmuskels voraus. Es handelt um z.T. energieverbrauchende Prozesse, an welchen u.a. folgende Mechanismen beteiligt sind:

**Rücktransport in den Extrazellulärraum** (Kalziumausstrom)  
(vor allem durch den  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher, weniger durch die ATP-Kalzium-Pumpe)

**Speicherung in das sarkoplasmatische Retikulum** (Kalziumrückspeicherung)  
(Beteiligung des durch Phosphorylierung aktivierten Proteins Phospholamban)

Bei konstanter Herzfrequenz und gegebener Vordehnung bzw. enddiastolischer Füllung (unabhängig vom Frank-Starling Mechanismus), nennt man die Kontraktionsfähigkeit des Herzmuskels **Kontraktilität**. Sie ist durch verschiedene endogene (z.B. vegetative Impulse) und exogene Faktoren (z.B. Pharmaka) modifizierbar (inotrope Modulation):

#### **positiv inotroper Effekt**

Steigerung der Kontraktilität, führt

bei gleichem Aortendruck (Nachlast) zu einem größeren Schlagvolumen

**negativ inotroper Effekt**

Abnahme der Kontraktilität, führt bei gleichem Aortendruck (Nachlast) zu einem geringeren Schlagvolumen

Als Maß für die Kontraktilität in vivo gelten die Druckanstiegsgeschwindigkeit ( $dp/dt_{max}$ ) und die Ejektionsfraktion. Solche Parameter sind beispielsweise beim akuten Myokardinfarkt, bei Herzinsuffizienz oder bei Infektionen des Herzens (Myokardidits) teilweise drastisch reduziert. Daher wird in Notfällen versucht, die Kontraktilität des Herzmuskels durch Pharmaka zu steigern. Dies läßt sich oft mit Arzneistoffen erreichen, die die Wirkung vegetativer (sympathischer) Nervenimpulse imitieren (**Tab. 1**).

Andere Arzneistoffe können die Wirkung des Sympathikus auf das Herz verstärken (z.B. Phosphodiesterasehemmer wie Amrinon). Allerdings eignen sich solche

Arzneistoffe nicht für die orale Dauerbehandlung bei chronischer Herzinsuffizienz. Hier kommen eher Wirkprinzipien zur Geltung, die zu einer hämodynamischen Entlastung des Herzens führen. Wichtige Arzneistoffe mit einer solchen Wirkung, die heute als Standardtherapeutika bei Herzinsuffizienz gelten sind z.B. **Diuretika** und **ACE-Hemmer**.

Die früher häufig eingesetzten herzwirksamen Glykoside bewirken zwar eine geringe Steigerung der Kontraktilität in vivo (siehe Tabelle 1), führen jedoch ebenfalls zu einer Aktivierung des N. Vagus und damit zu einer Dämpfung der Herzfrequenz (negativ chronotrop) und der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (negativ dromotrop). Insgesamt können sie die Belastungstoleranz bei Herzinsuffizienz steigern sowie die Morbidität der Erkrankung verringern. Beide Wirkungen führen letztlich zu einer klinisch nachweisbaren Steigerung der Lebensqualität.

<b>Kontraktionskraft des Herzens</b>	
<b>Steigerung</b>	<b>Senkung</b>
<b>physiologisch</b>	
Herzfrequenzsteigerung (verbessert Auffüllung intrazellulärer Kalziumspeicher)	Herzfrequenzsenkung (verschlechtert Auffüllung intrazellulärer Kalziumspeicher)
Noradrenalin, Adrenalin (bewirken cAMP-abhängige Phosphorylierung des Kalziumkanals und steigern dessen Offenwahrscheinlichkeit)	Azetylcholin (nur Vorhofmuskulatur) (bewirkt Erhöhung der Kaliumleitfähigkeit und Verkürzung des Aktionspotenzials)
<b>pathologisch</b>	
Hypercalciämie (erhöht Kalziumgradient über Membran)	Hypocalciämie (vermindert Kalziumgradient über Membran)
Hypokaliämie (verlängert Aktionspotenzialdauer)	Hyperkaliämie (verkürzt Aktionspotenzialdauer)
<b>pharmakologisch</b>	
Herzglykoside (bewirken Hemmung der $Na^+/K^+$ -ATPase, dadurch Aktivierung des $Na^+/Ca^{2+}$ -Austauschers mit vermehrtem $Ca^{2+}$ -Einstrom)	Kalziumantagonisten (fixieren inaktiven, nicht leitenden Zustand des Kalziumkanals, hemmen den Kalziumstrom während des Aktionspotenzials)
Dobutamin, Dopexamin (sympathomimetische Wirkung, siehe oben)	$\beta$ -Blocker (sympatholytische Wirkung)

**Tabelle 1:** Möglichkeiten zur Beeinflussung der Kontraktilität des Herzmuskels.



selektive Vasodilatoren wie Dipyridamol oder kurzwirksamen Dihydropyridinen wie Nifedipin), bewirkt die dann entstehende Umverteilung des Blutes zugunsten der gesunden Herzareale eine Verstärkung der Mangel durchblutung ischämischer Areale und damit zu dem sogenannten „**Coronary Steal**“-Phänomen.

### Diastolendauer

extravasale Komponente des Koronarwiderstands, Durchblutung der linken Koronararterie erfolgt nur in der Diastole, weshalb ein Anstieg der Herzfrequenz, d.h. eine Verminderung der Diastolendauer, die Koronarperfusion erniedrigt und umgekehrt, so wirken z.B.  $\beta$ -Blocker wegen der Senkung der Herzfrequenz und der damit verbundenen Verlängerung der Diastolendauer antiischämisch

Neben Adenosin spielen auch andere Faktoren in der Koronarzirkulation, wie z.B. die im vaskulären Endothel gebildeten „Endothelium-Derived Relaxing Factor“ (EDRF) oder Prostazyklin für die lokale Vasomotion innerhalb der Koronarzirkulation eine Rolle. Die kardiale Sauerstoffausschöpfung des Blutes ist kaum noch steigerbar. Deshalb kann ein erhöhter Sauerstoffbedarf, z.B. verursacht durch körperliche Leistungen, nur von einer vermehrten Koronardurchblutung gedeckt werden. Die maximal mögliche Zunahme der Koronardurchblutung heißt **Koronarreserve**.

Eine Einschränkung der Koronarperfusion ist grundsätzlich mit dem Risiko einer Ischämie, d.h. eines Sauerstoffmangels im Herzmuskelgewebe, verbunden. Ein Gefäßverschluss führt zum **Herzinfarkt**. Eine unzureichende Versorgung des Herzmuskels mit Substraten für den oxidativen Stoffwechsel (**Energiegewinnung**) ist bei eingeschränkter Koronarperfusion von geringerer Bedeutung. Der Energiebedarf des Herzmuskels in Ruhe wird im wesentlichen aus Laktat, Fettsäuren und Glukose gedeckt. Unter Belastung verdoppelt sich der Verbrauch von Laktat, während der von Fettsäuren und Glukose auf etwa die Hälfte zurückgeht.

## Wichtige und häufige Störungen der Herzfunktion

Störungen der Herzfunktion sind recht schnell lebensbedrohlich. Werden Organe und Gewebe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt, kommt es rasch zu einer drastischen Einschränkung vieler Körperfunktionen bis hin zum Tod. Hier sind insbesondere Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien (Kammerflattern, Kammerflimmern) zu nennen. Die Zahl der kardialen Funktionsstörungen ist groß und reicht von anatomischen Fehlern, die heute gut operativ behoben werden können (z.B. Herzklappenfehlfunktionen), bis hin zu genetischen Mutationen, die schwere Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod verursachen können.

Die Chronifizierungstendenz häufiger Herzerkrankungen ist groß. So ist z.B. nach durchgemachtem Herzinfarkt mit einer dauernden körperlichen Beeinträchtigung sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung zu rechnen. Häufig entwickelt sich bereits innerhalb kurzer Zeit (6-12 Monate) eine persistierende Einschränkung der Pumpfunktion, die z.B. durch eine starke Erniedrigung der Ejektionsfraktion messbar ist und auch die klinische Symptomatik mitbestimmt.

Häufige Beeinträchtigungen der Herzfunktion lassen sich vereinfacht wie folgt unterteilen:

### Koronare Herzkrankheit

(ischämische Herzerkrankung) Störungen der Koronarperfusion durch z.B. Stenosen wegen atherosklerotischer Plaques oder Vasospasmen

### Herzinsuffizienz

Störungen der Pumpfunktion durch z.B. Bradykardie, Klappenfehler, eingeschränkte Kontraktilität (z.B. nach Infarkt), Bluthochdruck, Infektionen, Sauerstoffmangel, Kardiomyopathien oder elektromechanische Entkopplung (Reiz ohne Kontraktion)

### Herzrhythmusstörungen

Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung durch z.B. Infarktschäden, Volumenbelastung oder Hypothyreose

Die für die Therapie zur Verfügung stehenden Pharmaka zur Beeinflussung der Herzfunktion wirken auf jeweils ein oder mehrere Herzgewebe und lassen sich in entsprechender Weise unterteilen. Eine sehr große Rolle spielt die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Liegt noch kein akutes koronares Ereignis bzw. eine manifeste Erkrankung vor, spricht man von **Primärprävention**. Hier kommen vor allem nicht pharmakologische therapeutische Ansätze zum Tragen, die im wesentlichen auf der Vermeidung **vermeidbarer Risikofaktoren** beruht (**Abb. 5**). Andererseits kann und muss nach obiger Definition auch die Primärprävention eine konsequente Pharmakotherapie einschließen, nämlich dann, wenn bereits intermediäre Risikofaktoren vorliegen (**z.B. metabolisches Syndrom**). Schließlich ist auch für einige Arzneistoffe eine Wirksamkeit in der Primärprävention belegt (Statine, Acetylsalicylsäure).

Nach einem akuten Koronarsyndrom bzw. bei manifester Herzinsuffizienz

werden die Massnahmen der Primärprävention noch wichtiger, um die krankheitsbedingten Einschränkungen von Lebenserwartung und Lebensqualität zu vermindern. Darüber hinaus sind heute eine Reihe von Arzneistoffen bekannt, die sich nach randomisierten placebo-kontrollierten doppelblinden klinischen Studien als wirksam zur Verminderung der Sterblichkeit (Mortalität) und der Erkrankungsintensität (Morbidität) erwiesen haben. Solche Behandlungsmassnahmen werden **Sekundärprävention** genannt. Arzneistoffe, die z.B. bei Herzinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) positive Effekte gezeigt haben sind ACE-Hemmer wie Captopril, Acetylsalicylsäure,  $\beta$ -Blocker wie Metoprolol, Statine wie Pravastatin und hochkonzentrierte Omega-3-Fettsäuren. Gleiches gilt für weitere Massnahmen wie Ernährungsumstellung (mediterrane Kost), Einstellung von Blutdruck und Blutzucker, ausreichend körperliche Bewegung (cave: Ischämieschwelle) und Rauchstopp.

### Hinweis:

Diese Einführung ist Bestandteil des ganztägigen Seminars "Pharmakotherapie von Herz-Kreislaufkrankungen" des Autors, welches im Rahmen der Weiterbildung zum "Fachapotheker für Arzneimittelinformation" durch die Apothekerkammern Nordrhein und Westfalen-Lippe angeboten wird.

## Weiterführende Literatur

- 1) Schmidt RF, Lang F, Thews G. Physiologie des Menschen. 29. Auflage, 2005, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- 2) Kojda G, Pharmakologie Toxikologie Systematisch. 2. Auflage, 2002, UNI-MED Verlag, Bremen
- 3) Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 7th Edition, 2004, Saunders, Ontario

### Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/Fortbildungstelegramm%20Pharmazie/impressum.html>