

Antiarrhythmika und antiarrhythmische Therapie

Antiarrhythmika und antiarrhythmische Therapie

Stefan Dhein
Gerhard Stark

Anschriften der Autoren:

Prof. Dr. med. Stefan Dhein
Universität Leipzig
Herzzentrum
Strümpellstr. 39
04289 Leipzig
Deutschland

Prim. Univ.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Gerhard Stark
Landeskrankenhaus Deutschlandsberg
Abtlg. Innere Medizin
Radl-Pass-Bundesstr.
A-8530 Deutschlandsberg
Österreich

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

ISBN 978-3-8047-2410-5

Die in diesem Werk aufgeführten Angaben zu Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autoren und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand der Fachinformation oder anderer Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Ein Warenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

Printed in Germany

Satz: Mitterweger & Partner, Plankstadt

Druck: Druckerei Hofmann, Schorndorf

Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort

„...Wir fordern aber Dich und die künftigen Leser unserer Darlegungen auf, nicht so sehr unsere schriftstellerischen Fähigkeit als vielmehr die mit Erfahrung verbundene Sorgfalt in der Sache zu beachten. Nachdem wir nämlich die meisten Arzneistoffe mit größter Genauigkeit aus eigener Anschauung kennen gelernt, die anderen aber aufgrund des bei allen übereinstimmenden Berichtes und der Untersuchung der jeweils einzelnen, einheimischen Stoffe sorgfältig ermittelt haben, wollen wir versuchen, eine unterschiedliche Anordnung vorzunehmen und die Arten entsprechend den Wirkungen jedes Einzelnen von ihnen zu beschreiben.“

(Dioskurides, Über Arzneistoffe, Buch I, 1. Jh. n. Chr.)

In diesem Sinne des Dioskurides haben wir uns bemüht, dem Leser das komplexe Gebiet der Herzrhythmusstörungen und ihrer Therapie aufzubereiten und nahe zu bringen und hoffen sein Interesse zu wecken. Die Literatur, die experimentalpharmakologische Untersuchung der Antiarrhythmika sowie die langjährige klinische Erfahrung in ihrer Anwendung haben Eingang gefunden in dieses Buch. Wir haben weitgehend auf die Darstellung heute nicht mehr gebräuchlicher oder nicht mehr zugelassener Substanzen verzichtet und statt dessen versucht, einerseits die aktuellen Guidelines zur Therapie von Herzrhythmusstörungen einzuarbeiten und andererseits die biophysikalischen Grundlagen der Rhythmusstörungen als Störung des Rhythmus nicht nur einer einzigen Zelle, sondern eines ganzen Netzwerkes von Zellen verständlich zu machen, da ohne diese Grundlagen ein Verständnis arrhythmogener, proarrhythmischer oder auch antiarrhythmischer Wirkungen kaum möglich ist. Wir würden uns freuen, wenn dieses Buch einen Beitrag dazu leistet, eine rationale Differenzialtherapie der Rhythmusstörungen mit Antiarrhythmika einerseits und elektrischen bzw. interventionellen Verfahren andererseits zu ermöglichen.

Stefan Dhein und Gerhard Stark
Leipzig, Deutschlandsberg im Frühjahr 2008

Inhalt

Vorwort	V
Abkürzungen	XI
1 Anatomie und Physiologie des Herzens	1
<i>S. Dhein</i>	
1.1 Funktion des Herzens	1
1.2 Makroskopischer Aufbau des Herzens	1
1.3 Mikroskopischer Aufbau des Herzens	5
1.4 Das Reizbildungs- und Leitungssystem	7
1.5 Regulation der Kontraktion und des Auswurfvolumens des Herzens	12
1.6 Regulation der Koronardurchblutung	20
1.7 Regulation der elektrischen Erregung	21
1.7.1 Das Aktionspotenzial	21
1.7.2 Ionenströme an der Herzmuskelzelle	24
1.7.3 Erregungsausbreitung und Kabeltheorie	27
1.7.4 Gap junctions	29
1.7.5 Biophysik des Herzgewebes	32
1.7.6 Das Elektrokardiogramm	33
Literatur	35
2 Pathophysiologie der Herzrhythmusstörungen	39
<i>S. Dhein</i>	
2.1 Klinische Einteilung der Herzrhythmusstörungen	39
2.2 Entstehung von Herzrhythmusstörungen	50
2.2.1 Mechanismen an der Einzelzelle	51
2.2.2 Mechanismen im Gewebe	53
2.2.3 Störungen der Erregungsweiterleitung	56
2.3 Das Phänomen der Proarrhythmie	57
2.3.1 Ursachen proarrhythmischer Wirkungen	57
2.3.2 Formen der Proarrhythmie	59
Literatur	59
3 Pharmakologie der Antiarrhythmika	62
<i>S. Dhein</i>	
3.1 Geschichte der Antiarrhythmika	62
3.2 Angriffspunkte und Einteilung der Antiarrhythmika	64
3.3 Pharmakologie der Klasse-I-Antiarrhythmika (Natriumkanal-Antagonisten)	71
3.3.1 Allgemeine Betrachtung	71

3.3.2	Klasse IA	72
3.3.2.1	Chinidin	73
3.3.2.2	Procainamid	75
3.3.2.3	Disopyramid	77
3.3.2.4	Ajmalin/Prajmalin/Detajmumbitartrat	79
3.3.3	Klasse IB	82
3.3.3.1	Lidocain	82
3.3.3.2	Mexiletin	85
3.3.3.3	Phenytoin	87
3.3.3.4	Tocainid	89
3.3.4	Klasse IC	91
3.3.4.1	Flecainid	91
3.3.4.2	Propafenon	93
3.4	Klasse-II-Antiarrhythmika	96
3.4.1	Allgemeine Hinweise	96
3.4.2	Propranolol	99
3.4.3	Metoprolol	102
3.4.4	Esmolol	103
3.4.5	Weitere β -Adrenozeptor-Antagonisten	105
3.5	Klasse-III-Antiarrhythmika	108
3.5.1	Allgemeine Betrachtungen	108
3.5.2	Amiodaron	109
3.5.3	Dronedaron	114
3.5.4	Sotalol	115
3.5.5	Dofetilide	118
3.5.6	Neuere Entwicklungen	120
3.5.6.1	Ibutilide	120
3.5.6.2	Azimilide	121
3.5.6.3	Almokalant	121
3.6	Klasse-IV-Antiarrhythmika	122
3.6.1	Allgemeine Betrachtung	122
3.6.2	Verapamil/Gallopamil/D600	123
3.6.3	Diltiazem	126
3.7	Weitere Antiarrhythmika	128
3.7.1	Adenosin, Tecadenoson	128
3.7.2	Atropin/Ipratropiumbromid	131
3.7.3	Digitalisglykoside	134
3.7.4	Magnesium	143
3.7.5	Adrenozeptor-Agonisten (Orciprenalin)	146
3.7.6	Sonstige Antiarrhythmika und neuere Entwicklungen	148
3.8	Natürliche Antiarrhythmika, Prophylaktika	151
3.8.1	Omega-3-mehrfach ungesättigte Fettsäuren	151
3.8.2	Sonstige natürliche Antiarrhythmika	153
	Literatur	153

4	Klinische Anwendung der Antiarrhythmika und nicht-medikamentöse antiarrhythmische Therapie	163
	<i>G. Stark</i>	
4.1	Akuttherapie von tachykarden Herzrhythmusstörungen	164
4.1.1	Therapie der Schmal-kammerkomplex-tachykardie	165
4.1.2	Therapie der Breit-kammerkomplex-tachykardie	169
4.2	Elektrotherapieformen	170
4.2.1	Defibrillation – Kardioversion	171
4.2.2	Monophasische Schockform	171
4.2.3	Biphasische Schockform	172
4.2.4	Automatischer externer Defibrillator (AED)	172
4.2.5	Manuelle Defibrillation	173
4.2.6	Synchronisierte Kardioversion	173
4.3	Supraventrikuläre Rhythmusstörungen	174
4.3.1	Bradykarde supraventrikuläre Rhythmusstörungen	174
4.3.2	Tachykarde supraventrikuläre Rhythmusstörungen	176
4.3.2.1	Sinustachykardie	176
4.3.2.2	Vorhofflimmern	177
4.3.2.2.1	Klassifizierung, Epidemiologie und Prognose des Vorhofflimmerns	177
4.3.2.2.2	Rhythmus- oder Frequenzkontrolle	178
4.3.2.2.3	Pharmakologische Therapie mit dem Therapieziel der Frequenzkontrolle	179
4.3.2.2.4	Vorhofflimmern und Wolff-Parkinson-White-Syndrom	181
4.3.2.2.5	AV-nodale Ablation	181
4.3.2.2.6	Kardioversion eines Vorhofflimmerns	181
4.3.2.2.6.1	Pharmakologische Kardioversion	181
4.3.2.2.6.2	Elektrische Kardioversion von Vorhofflimmern	184
4.3.2.2.6.3	Prävention eines thromboembolischen Ereignisses unter elektrischer Kardioversion	185
4.3.2.2.7	Nicht-pharmakologische Methoden bei Vorhofflimmern	186
4.3.2.2.8	Pharmakologische Intervention zum Erhalt des Sinusrhythmus	187
4.3.2.3	Vorhofflattern	189
4.3.2.4	AV-Reentry-Tachykardien	189
4.3.2.5	Weitere supraventrikuläre Tachykardien	190
4.3.2.6	Supraventrikuläre paroxysmale Tachykardien (Präexzitationssyndrome)	190
4.3.3	Syndrom des kranken Sinusknotens	191
4.4	Ventrikuläre Rhythmusstörungen	191
4.4.1	Bradykarde Rhythmusstörungen	191
4.4.2	Tachykarde Rhythmusstörungen	192
4.4.2.1	Repetitive monomorphe ventrikuläre Tachykardie	192
4.4.2.2	Polymorphe ventrikuläre Tachykardie	193
4.4.2.3	Incessente ventrikuläre Tachykardie (hochfrequente Episoden einer VT)	193

4.4.2.4	Linksventrikuläre Dysfunktion aufgrund eines vorangegangenen Myokardinfarktes und ventrikuläre Arrhythmien	193
4.4.2.5	Dilatative Kardiomyopathie (nicht ischämischer Genese) und ventrikuläre Tachykardie	194
4.4.2.6	Hypertrophe Kardiomyopathie	194
4.4.2.7	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (Dysplasie)	195
4.4.2.8	Ventrikuläre Tachykardie und Herzinsuffizienz	195
4.4.2.9	Einsatz des ICD bei alten Menschen	196
4.4.2.10	Ventrikuläre Extrasystolen	196
4.4.2.11	Kammerflattern/Kammerflimmern	198
4.4.2.12	Torsade de Pointes (TdP)	198
4.4.2.12.1	QT-Zeit	199
4.4.2.12.2	Antiarrhythmika, die mit einer Verlängerung der QT-Zeit assoziiert sind	200
4.4.2.12.3	Medikamente, die mit einer Verlängerung der QT-Zeit assoziiert sind	202
4.4.2.12.4	Drug-drug-Interaktion	202
4.4.2.12.5	Angeborene Risikofaktoren für TdP	203
4.4.2.12.6	Therapie der TdP	204
4.5	Erkennung/Behandlung/Vermeidung der Proarrhythmie	205
	Literatur	205
5.	Antiarrhythmika in der Schwangerschaft	211
	<i>S. Dhein</i>	
	Literatur	212
6.	Anpassung der Dosierung von Arzneistoffen bei Niereninsuffizienz	214
	<i>S. Dhein</i>	
	Literatur	216
	Glossar	217
	Register	225

Abkürzungen

AC	Adenylatcyclase
ACh	Acetylcholin
AED	automatischer externer Defibrillator
AF	Vorhofflimmern
AH	Atrium-His-Bündel-Leitungszeit
AICD	automatischer implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ANF	atrialer natriuretischer Faktor
AP	Aktionspotenzial
4-AP	4-Aminopyridin
APD	Aktionspotenzialdauer
ATP	Adenosintriphosphat
AV	atrioventrikuläre Leitungszeit
AVK	atrioventrikulärer (AV-)Knoten
AVNRT	AV-nodale Reentry-Tachykardie
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CC	Kreatinin-Clearance
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Bronchitis)
Cx	Connexin
CYP	Cytochrom P ₄₅₀
DAG	Diacylglycerol
EF	Ejektionsfraktion
EHD	Erhaltungsdosis
EKG	Elektrokardiogramm
E _{rev}	Umkehrpotential
ERZ	effektive Refraktärzeit
GJ	Gap junction
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
GRK2	G-Protein gekoppelte Rezeptorkinase 2
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
HV	His-Ventrikel-Leitungszeit
HWZ	Halbwertszeit
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
INR	international normalized ratio (zur Gerinnungspüfung)
IP ₃	Inositoltriphosphat
KG	Körpergewicht
LQTS	Long-QT-Syndrom
LVP	linksventrikulärer Druck
MAPK	Mitogen aktivierte Proteinkinase
NYHA	New York Heart Association
PAA	partiell antagonistische Wirkung
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE	Phosphodiesterase

XII Abkürzungen

PEB	Plasmaeiweißbindung
PI(4,5)P ₂	Phosphatidylinositol-(4,5)-diphosphat
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PQ	PQ-Zeit, atrioventrikuläre Überleitungszeit
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
QRS	QRS-Komplex, elektrische Aktivierung von Septum und Kammern
QT	QT-Zeit, Dauer der elektrischen Erregung der Kammern
QT _c	frequenzkorrigierte QT-Zeit
R _m	elektrischer Membranwiderstand
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RMP	Ruhemembranpotenzial
RZ	Refraktärzeit
SA	sinuatriale Leitungszeit
SF	Safety factor of propagation
SK	Sinusknoten
SKEZ	Sinusknotenerholungszeit
SQTS	Short QT-Syndrom
SR	Sinusfrequenz (sinus rate)
SUR	Sulfonylharnstoffrezeptor
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
T ₃	Triiodthyronin
T ₄	Thyroxin
TdP	Torsade de Pointes
TEA	Tetraethylammonium
TEE	transösophageale Echokardiographie
TPZ	Thromboplastinzeit
TR	Thyroninrezeptor
TTX	Tetrodotoxin
V _L	Longitudinale Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit
V _T	Transversale Erregungsausbreitungsgeschwindigkeit
VES	ventrikuläre Extrasystole
VF	Kammerflimmern, ventricular fibrillation
VT	ventrikuläre Tachykardie
VV	Verteilungsvolumen
WPW	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

1 Anatomie und Physiologie des Herzens

S. Dhein

1.1 Funktion des Herzens

Das Herz dient einerseits als Pumpe, die den Blutkreislauf gewährleistet, andererseits aber auch als endokrines Organ, welches abhängig von seiner Volumen/Druckbelastung in die Natriurese eingreift. Daneben scheinen auch parakrine Mechanismen im Sinne einer lokalen Regulation zellbiologischer Prozesse eine Rolle zu spielen.

Klassisch wird aber das Herz nach wie vor als pumpendes Organ betrachtet. Um diese Funktion genauer zu verstehen, muss einerseits die entwickelte Auswurfleistung pro Herzschlag betrachtet werden, andererseits die Zahl der Herzschläge pro Minute. Das Produkt aus Schlagvolumen und Frequenz ergibt dann das Herzminutenvolumen. Beide Faktoren unterliegen einer physiologischen Regulation. Um diese Funktion zu ermöglichen, muss das Organ Herz selbst ebenfalls durchblutet und diese Durchblutung auch abhängig vom Energieverbrauch reguliert werden. Im Folgenden sollen die einzelnen Faktoren näher betrachtet werden.

1.2 Makroskopischer Aufbau des Herzens

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan von etwa Faustgröße mit einem mittleren Gewicht von 280 g (Frauen) bis 320 g (Männer) mit zwei Herzvorhöfen (Atrium) und zwei Herzkammern (Ventrikel), die durch ein muskuläres Septum voneinander getrennt werden. Dies entspricht auch einer funktionellen Trennung in eine rechte und linke Herzhälfte, wobei die rechte Herzhälfte in das Niederdrucksystem eingefügt ist und den Blutstrom von den Hohlvenen durch die Lunge gewährleistet, die linke Herzhälfte dagegen in das Hochdrucksystem integriert ist und den Weitertransport des in der Lunge oxygenierten Blutes in die Arterien des Körpers bewerkstelligt.

Das Herz liegt im vorderen Mediastinalraum in unmittelbarer Nachbarschaft zu den beiden Lungenflügeln und der Trachea, zum Ösophagus und nach kaudal zum Diaphragma (**Abb. 1.1**). Dem Zwerchfell liegt das Herz vor allem mit Hinterwand und rechtem Ventrikel breitbasig auf. Nach ventral grenzt das Herz an die vordere Thoraxwand, insbesondere an das Sternum. Das Herz ist umkleidet von einer serösen Hülle, dem Perikard, welches mit einer dünnen wässrigen Flüssigkeit gefüllt ist, die ein reibungsarmes Gleiten des sich kontrahierenden Herzens gegenüber den Nachbarorganen erlaubt. Das Perikard wird innerviert durch Äste des Sympathikus, Parasympathikus und des Nervus phrenicus. Es kommen auch sensible Endapparate vor.

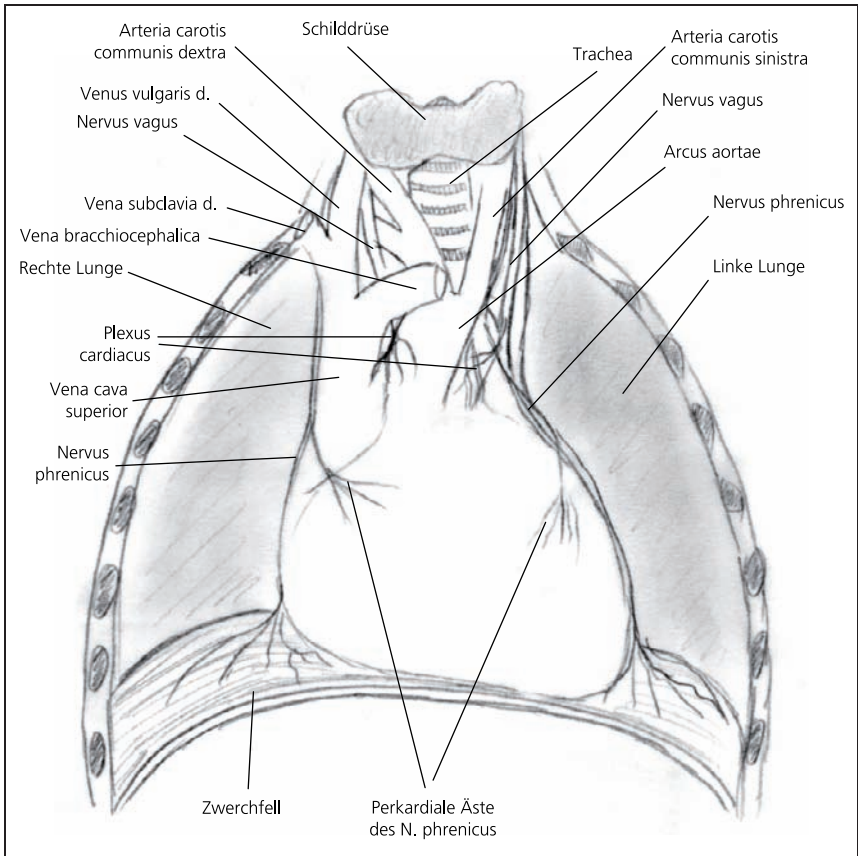


Abb. 1.1 Lage des Herzens und Nachbarorgane.

Die Atrien sind von den Ventrikeln durch Segelklappen getrennt, die an die Ventrikel anschließenden Gefäße, Aorta ascendens und Truncus pulmonalis, sind durch Taschenklappen von den Kammern getrennt, die durch ihren Aufbau einen Rückfluss des Blutes in die Kammer verhindern (**Abb. 1.2**). An den rechten Vorhof schließen als zuführende Gefäße die beiden Hohlvenen, Vena cava superior und Vena cava, sowie die Koronarvenen über den Sinus coronarius an; in den linken Vorhof münden die vier Pulmonalvenen, Venae pulmonales. Zwischen rechtem Vorhof und rechter Kammer befindet sich die 3-zipfelige Trikuspidalklappe, zwischen linkem Vorhof und linker Kammer die 2-zipfelige Mitralklappe. Die Segelklappen werden von den Sehnenfäden der Papillarmuskel gehalten, die ein Durchschlagen der Klappe in Richtung Vorhof verhindern.

Die Vorhöfe, die das O₂-arme Blut von den Hohlvenen (rechtes Atrium) oder das oxygenierte von den Pulmonalvenen (linkes Atrium) aufnehmen, besitzen eine im Vergleich zu den Kammern dünne Wand, in die die Muskulatur eingebettet ist. Dabei verdicken sich die Muskelstränge teilweise zu trabekulären Strukturen (Pectinate muscles). Die Wand wird des Weiteren aus Fibroblasten und Bindegewebe gebildet. Das zipfelige Ende des Vorhofs wird als Herzohr bezeichnet.

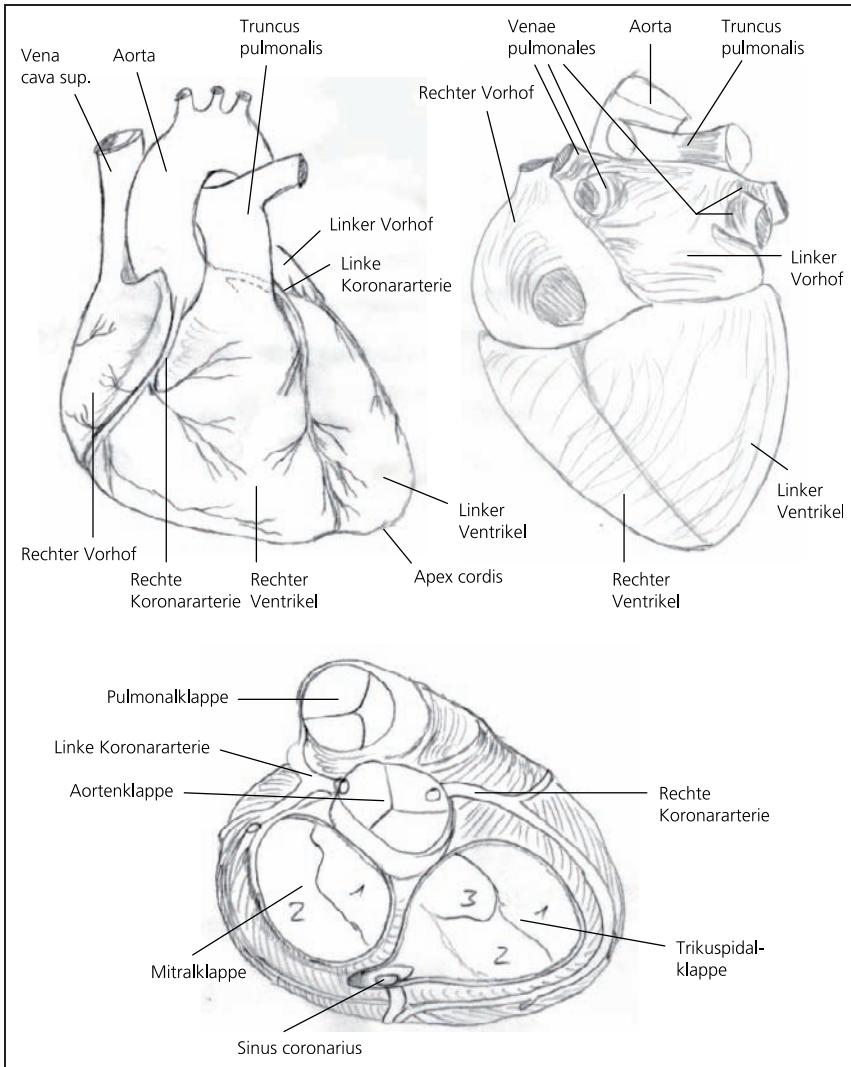


Abb. 1.2 Makroskopische Anatomie des Herzens mit Ansicht von ventral, dorsal und Aufsicht auf die Klappenebene.

Die rechte Kammer, die ihr Blut aus dem rechtem Vorhof über die Trikuspidal-klappe aufnimmt und mit niedrigem Druck in die Lungenstrombahn auswirft, besitzt ein im Durchmesser halbmondförmiges Lumen mit einer im Vergleich zum linken Ventrikel dünnen Wand. Im Innenraum sind eine Einstrombahn und eine Ausstrombahn zu unterscheiden.

Die linke Kammer, die oxygeniertes Blut aus dem linken Vorhof erhält und dieses mit hohem Druck in die Aorta austreibt, besitzt eine deutlich dickere Wandung. Auch hier lassen sich eine Einstrombahn und Ausstrombahn unterscheiden, die in einem spitzen Winkel aufeinander stoßen. Die beiden Kammern sind durch ein muskuläres

Septum (Septum ventriculare) voneinander getrennt, welches in der Wandstärke dem linken Ventrikel entspricht.

In beiden Kammern verdicken sich Muskelbündel zu Trabekeln. Aus der Kammerwand ragen Papillarmuskeln hervor, die mittels Sehnenfäden die Segel der beiden atrioventrikulären Klappen halten. Hinsichtlich des Wandaufbaus der Kammerwand unterscheidet man das außen liegende Epikard, das lumennahe Endokard und das Midmyokard. Die Muskulatur der Kammerwand beschreibt eine Spirale mit inneren Längsfasern, mittleren Ringfasern und äußeren Schrägfasern, was eine gerichtete Kontraktion ermöglicht mit einer von der Herzspitze in Richtung auf die Taschenklappen fortschreitenden Austreibung des Blutes.

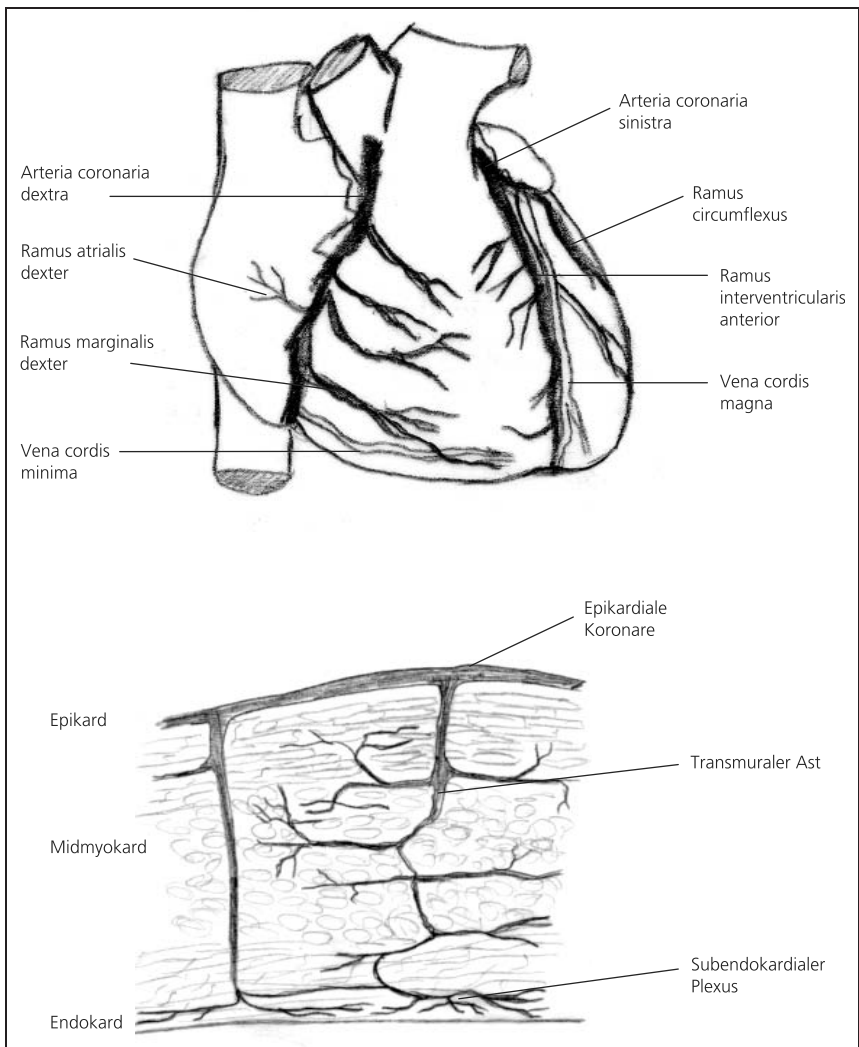


Abb. 1.3 Blutversorgung des Herzens. Der Querschnitt zeigt die Versorgung von Epikard, Midmyokard und Endokard.

Die Blutversorgung des Herzens (**Abb. 1.3**) für den Eigenbedarf wird über die Koronararterien gewährleistet. Aus der Aorta kurz oberhalb der Aortenklappe entspringen die linke und rechte Koronararterie. Die linke Koronararterie teilt sich bald nach ihrem Ursprung in einen Ramus interventricularis anterior (RIVA) (englisch: LAD = left anterior descending artery), der entlang des Septums Richtung Herzspitze verläuft und Diagonaläste (Rami diagonales) sowie Septaläste (Rami septales anteriores) abgibt, und einen Ramus circumflexus, der in der Kranzfurche in etwa auf Klappenebene zur Rückseite des Herzens verläuft und dabei ebenfalls Seitenäste abgibt. Der Ramus circumflexus versorgt dabei auch den linken Vorhof (Ramus atrioventricularis sinister).

Die rechte Koronararterie verläuft kranzförmig auf Höhe der Klappen um das Herz bis zum Erreichen der hinteren Längsfurche, die durch das Septum rechten und linken Ventrikel trennt. Sie gibt auf ihrem Verlauf mehrere Äste ab, die Aorta ascendens und Conus pulmonalis sowie den Sinusknoten (Ramus nodi sinu-atrialis) versorgen. Des Weiteren entspringen aus ihr Äste zum rechten Vorhof, rechten Ventrikel (Ramus ventricularis dexter; Ramus marginalis dexter), zum hinteren Septum, zum Atrioventrikularknoten (Ramus nodi atrioventricularis) sowie zum posterolateralen Bereich des rechten Ventrikels.

Je nachdem, ob die Hinterwand überwiegend über den R. circumflexus der linken Koronararterie oder die rechte Koronararterie versorgt wird, unterscheidet man einen Links- oder Rechtsversorgungstyp. Im Falle des Linksversorgertyps geht der Ramus interventricularis posterior mit den posterioren Septalästen als Endast aus dem Ramus circumflexus der linken Koronararterie hervor.

Die großen epikardialen Koronaräste geben kleinere, quer durch die Wand, also transmyokardial, verlaufende Äste ab, die sich schließlich zum subendokardialen Plexus verzweigen.

Der Wandaufbau der Koronararterien zeigt gegenüber normalen peripheren Arterien eine dickere Intima und mehr längs verlaufende glatte Muskelfasern.

Das Blut der Koronararterien sammelt sich nach Passage des Kapillarbettes in den Koronarvenen, die zu 60 % ihr Blut über den mit einer Klappe versehenen Sinus coronarius in den rechten Vorhof abgeben. Als große Venen imponieren die Vena cordis magna, die in etwa parallel zur linken Kranzarterie verläuft, die Vena cordis parva, die teilweise parallel zur rechten Koronararterie verläuft, und die Vena cordis media, die dem posterioren Septum folgt.

Das restliche Blut gelangt auf anderen Wegen, z. B. über die Venae cordis minimae, die thebesianischen Venen und die Foramina Thebesii, direkt in den rechten, teilweise auch in den linken Vorhof.

1.3 Mikroskopischer Aufbau des Herzens

Das Herz besteht aus Muskulatur, Bindegewebe und den versorgenden Blutgefäßen, sodass verschiedene Zellen am mikroskopischen Aufbau des Herzens beteiligt sind: Kardiomyozyten unterschiedlicher Differenzierung, Fibroblasten, Gefäße mit bindegewebiger Adventitia, glatter Muskulatur und Endothel; des Weiteren findet man ge-

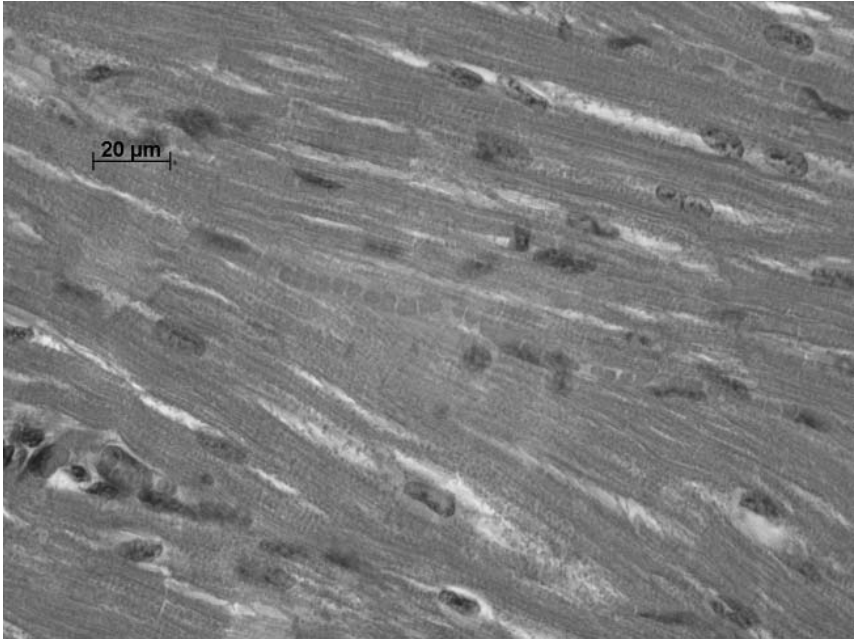


Abb. 1.4 Histologischer Schnitt durch das Kammermyokard. Man erkennt quer gestreifte Herzmuskelzellen mit mittelständigem ovalem Kern, Bindegewebsfasern und Gefäße.

websständige c-kit positive Precursor-Zellen, die vermutlich eine Art lokalen Stammzell-Pools darstellen, so genannte „Pale cells“ in den Atrien, die früher als Quelle des Vorhofflimmerns angeschuldigt wurden, sowie ebenfalls im Vorhof endokrin aktive Zellen, die den atrialen natriuretischen Faktor ANF produzieren.

Die Herzmuskelzelle ist eine quer gestreifte Muskelzelle mit mittelständigem ovalem Kern (**Abb. 1.4**). Die Querstreifung kommt durch eine entsprechende Organisation der kontraktile Filamente zustande. Man unterscheidet anisotrope A-Banden von isotropen I-Banden sowie M-, H- und Z-Zonen. Die Mitochondrien liegen hauptsächlich an den Zellseiten. Das sarkoplasmatische Retikulum umgibt die Myofibrillen und ist mit dem T-tubulären System verbunden, einem schlauchähnlichen System, welches transvers durch die Zelle zum Sarkolemm zieht und in die Freisetzung von Calcium involviert ist. Die Kardiomyozyten (**Abb. 1.5**), vor allem des Arbeitsmyokards, sind deutlich länger als breit und besitzen an ihren Zellpolen, an denen sie aneinander stoßen, so genannte Glanzstreifen oder Disci intercalares. In diesem Bereich enden die Zellen in Stufen, sodass ein transversaler und ein longitudinaler Teil des Glanzstreifens entsteht. In den Disci intercalares finden sich die Zell-Zell-Verbindungen, Zonula adherens, Fascia adherens, Desmosom und Nexus (Gap junction). Die Gap junctions enthalten Kanäle und erlauben direkte Kommunikation zwischen den Zellen durch niederohmigen elektrischen Kontakt sowie den Austausch kleiner Moleküle (bis etwa 1000 Da) (vgl. Kap. 1.7.4). Die Zelle kann sich geringfügig verzweigen, behält dabei aber immer eine klare Längsachse bei.

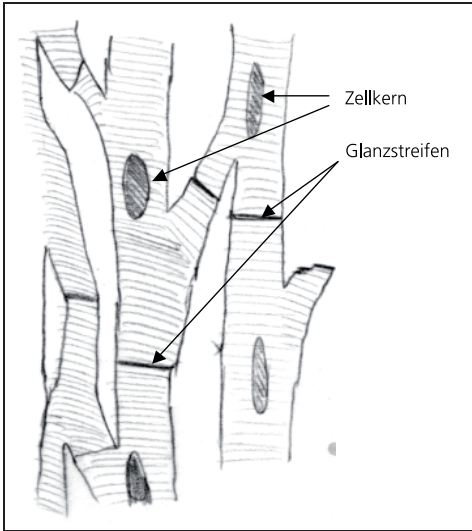


Abb. 1.5 Schemazeichnung einer Kardiomyozyte.

Nicht alle Kardiomyozyten sind gleich. Neben den beschriebenen Arbeitsmyokardzellen gibt es spezialisierte Kardiomyozyten, wie z. B. die Sinusknotenzellen, die weniger Querstreifung und kontraktile Proteine aufweisen, stärker verzweigt sind und ein Netzwerk bilden. In ähnlicher Weise stellen sich die Zellen des AV-Knotens dar. Darüber hinaus gibt es Purkinjezellen, die sich in den schnell leitenden Teilen des Reizbildungs- und Leitungssystems finden. Diese großen, lang gestreckten Zellen sind überwiegend parallel organisiert und zeigen ebenfalls nur geringe Querstreifung (Näheres vgl. Kap. 1.4)

1.4 Das Reizbildungs- und Leitungssystem

Das Reizbildungs- und Leitungssystem (**Abb. 1.6**) besteht aus Sinusknoten, atrialen Leitungsbündeln, dem Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), dem His'schen Bündel, den rechten links-anterioren und links-posterioren Tawara-Schenkeln, den Purkinjefasern, die in so genannten M-Zellen enden, an denen die Erregung an das Arbeitsmyokard weitergegeben wird. Daneben können angeborene schnell leitende akzessorische Leitungsbahnen zwischen Vorhof und Ventrikel existieren, die zu supraventrikulären Tachykardien führen können (paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie, Präexzitationssyndrome; s. Kap. 4.2.2.6). Die Erregung wird im Sinusknoten gebildet, über atriale Bahnen zum AV-Knoten geleitet, den sie mit einer gewissen Verzögerung durchläuft (**Abb. 1.7**). Von dort gelangt sie über das His'sche Bündel zu den Tawara-Schenkeln und schließlich zu den Purkinjefasern. Die Fortleitung von Zelle zu Zelle geschieht über Gap-junction-Kanäle (vgl. Kap. 1.7.4). Deren Verteilung (Lokalisation an den Zellpolen und Verzweigungen, oder (in geringem Maße) auch lateral) sowie die Architektur des Zellverbandes ergeben dann die Vorzugsleitungsrichtung.

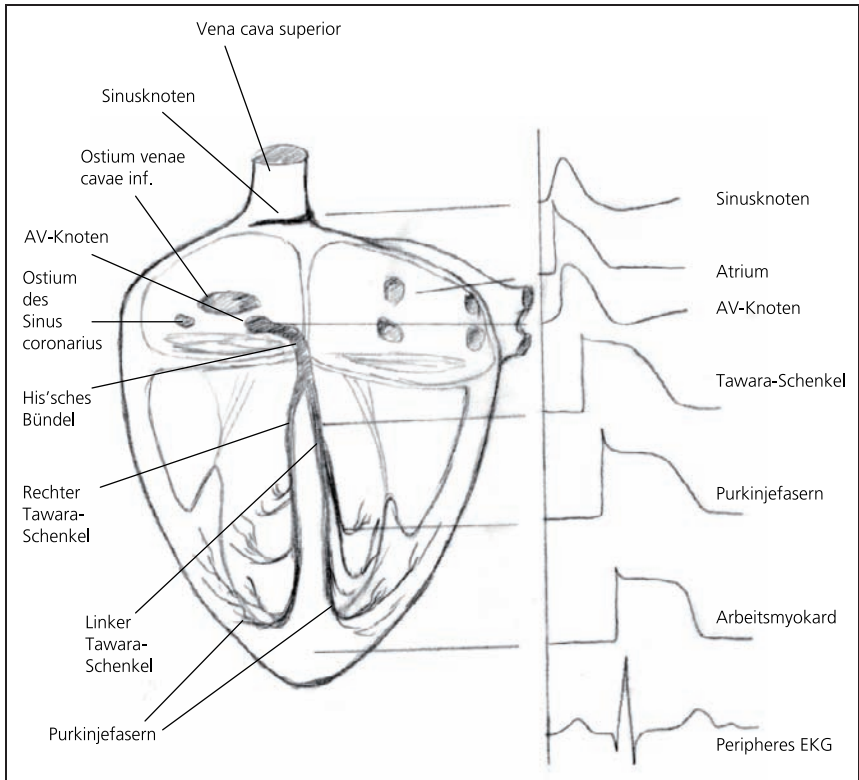


Abb. 1.6 Aufbau des Reizbildungs- und Leitungssystems des Herzens. Die jeweils typischen Aktionspotenziale mit der Verzögerung gegenüber dem Sinusknoten sind an der rechten Seite dargestellt.

Die Morphologie der lang gestreckten Kardiomyozyten führt ebenfalls zu einer höheren Längs- als Transversal-Leitungsgeschwindigkeit (vgl. Anisotropie; Kap. 1.7.5).

Die Tawara-Schenkel verzweigen sich zu einem komplexen Aufbau von Bündeln, die als Purkinjefasern ein hochkomplexes subendokardiales Netzwerk bilden. Die Verzweigungen der Bündel zeigen dabei eine deutliche Variabilität.

Besonderheiten finden sich im Aufbau des Sinusknotens und des AV-Knotens. Der Sinusknoten, 1907 entdeckt von Keith und Fleck [1907], ist eine ovale Struktur von ca. 10–20 mm Ausdehnung und etwa 5 mm Dicke im Bereich der Einmündung der Vena cava superior und nach kaudal oberhalb der Crista terminalis liegend (**Abb. 1.8**). Er wird von der Sinusknotenarterie aus der rechten Koronararterie versorgt. Histologisch finden sich schwach gefärbte und wenig quer gestreifte nodale Zellen, deutlich quer gestreifte Zellen vom atrialen Typ sowie so genannte etwas stärker elongierte Transitionalzellen, die vom Phänotyp her zwischen diesen beiden liegen [James et al. 1966, Davies et al. 1983]. Die Sinusknotenzellen sind untereinander mit nur wenigen Gap junctions, Connexin 40 und Cx46 im Zentrum, verbunden. In Ausläufern des Sinusknotens in den Vorhof hinein finden sich Stränge, die Cx43 exprimieren

und sich mit solchen verzahnen, die über Cx40 und Cx46 koppeln (Kaninchenherz; [Verheule et al. 2001]). Im Zentrum findet sich kein Cx43, sondern eine geringe Expression von Cx40, sowie etwas ausgeprägter Cx45 und Cx30.2 [Boyett et al. 2000].

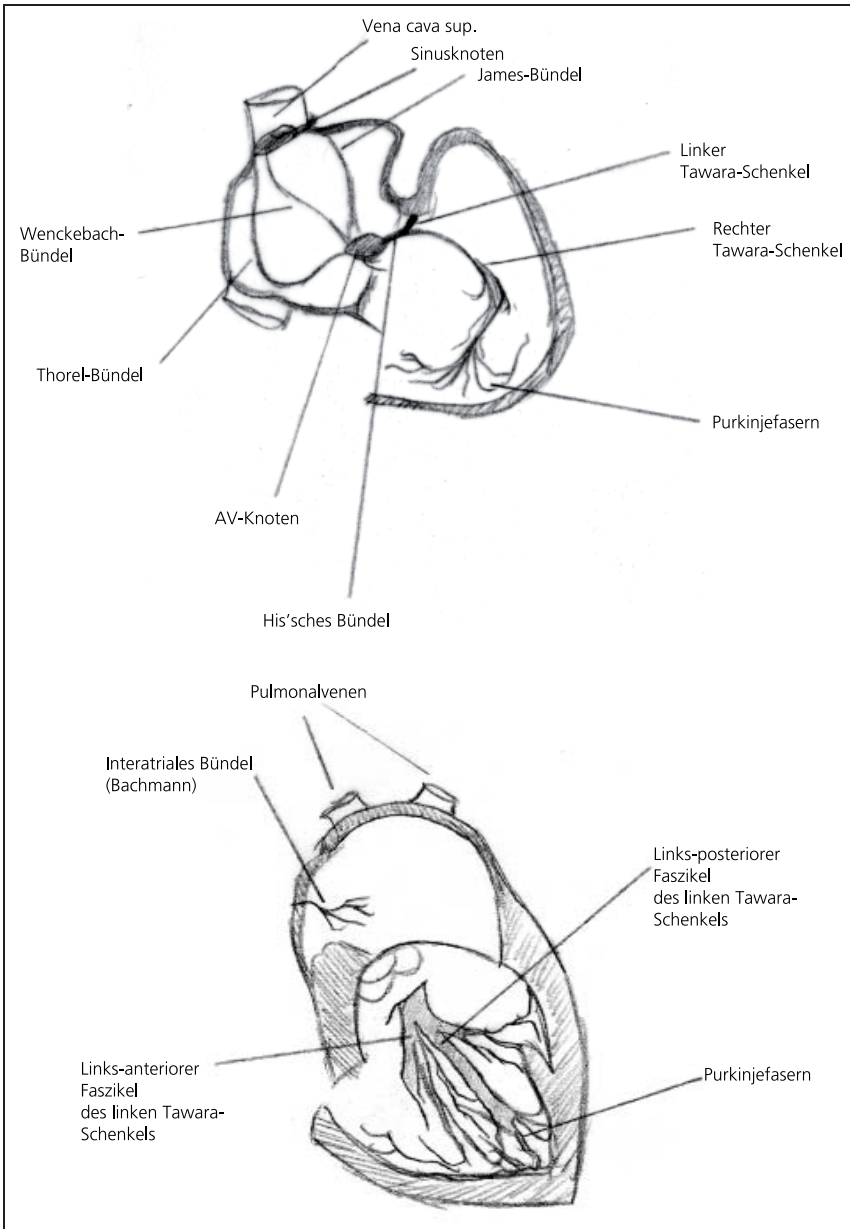


Abb. 1.7 Erregungsleitung im rechten (oben) und linken (unten) Vorhof mit Bezug zur jeweiligen Leitung in der Kammer.

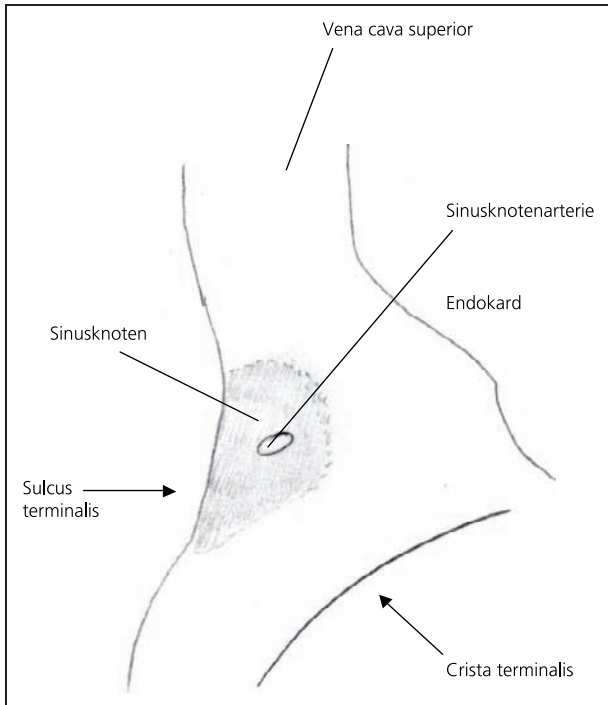


Abb. 1.8 Der Sinusknoten.

Insgesamt ist die Kopplung der Zellen untereinander eher gering. Dies gewährleistet, dass der Stromfluss zum benachbarten Atrium nicht so groß wird, dass das Aktionspotenzial zusammenbricht.

Zwischen Sinusknoten und AV-Knoten wird die Erregung wahrscheinlich auf internodalen atrialen Bahnen geleitet. Bekannt sind ein anteriores internodales Bündel (Bachmann-James-Bündel), ein mittleres internodales Bündel (Wenckebach'sches Bündel) und ein posteriores internodales Bündel (Thorel'sches Bündel). Alternativ wird aber auch diskutiert, dass die Erregung möglicherweise einfach den kürzesten Weg zum AV-Knoten nimmt. Darüber hinaus existiert ein Bachmann'sches Bündel als interatriales Bündel, welches die Erregung vom rechten zum linken Vorhof überleitet.

Der AV-Knoten, zuerst von Tawara und Aschoff 1906 beschrieben [Tawara 1906], ist eine Struktur, die der Reizweiterleitung mit einer gewissen Verzögerung von den Atrien zu den Ventrikeln dient, und eine Größe von ca. $1 \cdot 3 \cdot 5$ mm besitzt (**Abb. 1.9**). Der AV-Knoten liegt benachbart zum Koch'schen Dreieck, dessen Basis vom Ostium des Sinus coronarius gebildet wird. Im Inneren liegt der so genannte kompakte Bereich (compact node), der aus sternförmig miteinander verbundenen, blassen, wenig quer gestreiften Zellen gebildet wird; dieser ist umgeben von einer Transitionalzellzone mit mehr myokardialen Eigenschaften [Rossi 1979, James und Sherf 1971]. Der AV-Knoten und die kompakte Zone des Knotens (am Apex des Koch'schen Dreiecks) wird eingeschlossen von einer bindegewebigen zentralen fibrösen Struktur. Das Aktionspotenzial kann in diesen eingeschlossenen Bereich des AV-Knotens auf zwei We-

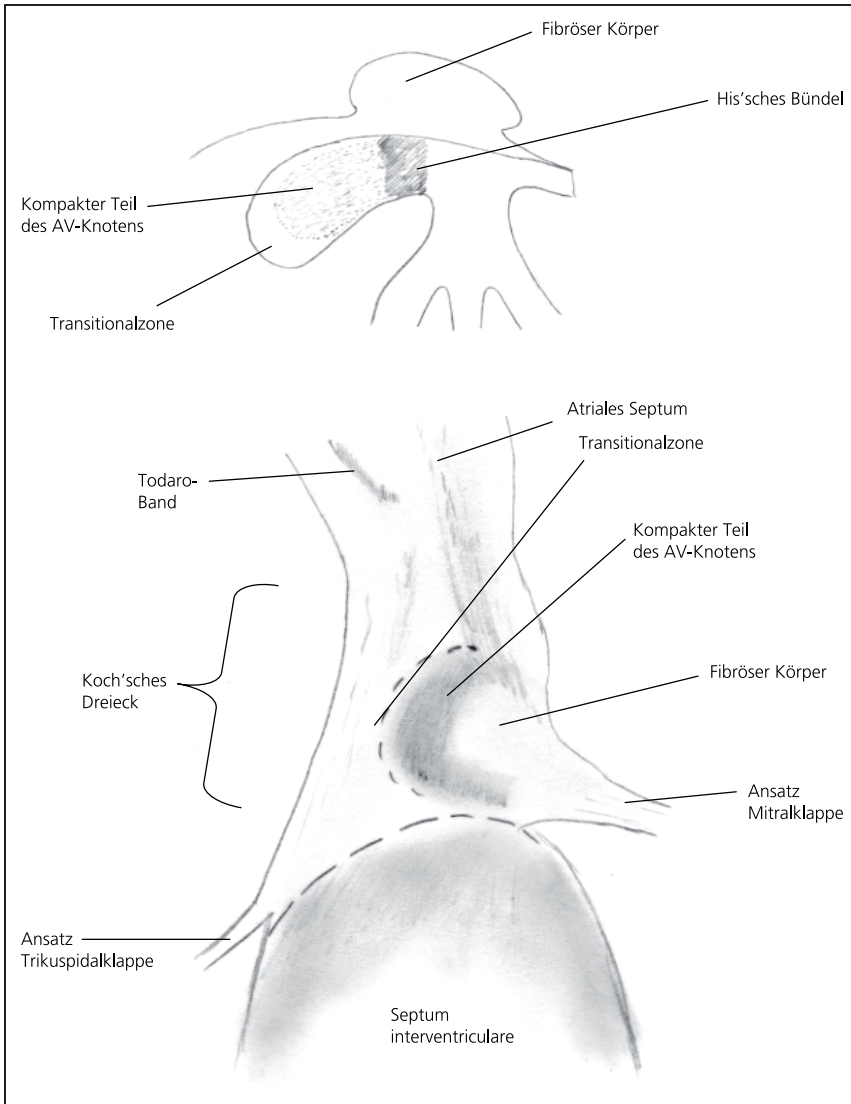


Abb. 1.9 Der Atrioventrikularknoten.

gen gelangen, einer langsam leitenden α -Bahn (ca. 7 cm/s) posterior und inferior an der Basis des Koch'schen Dreiecks und der Trikuspidalklappe sowie einer schnell leitenden β -Bahn (ca. 35 cm/s), die sich etwas weiter anterior/superior befindet, und vermutlich die Bahn darstellt, auf der unter normalem Sinusrhythmus das Aktionspotenzial weitergeleitet wird [Mazgalev und Tchou 2000, Nikolski et al. 2003]. Diese 2-Bahnen-Elektrophysiologie des AV-Knotens ist die Grundlage für die Entstehung AV-nodaler Reentry-Tachykardien (AVNRT), einer häufigen Rhythmusstörung, bei der es im typischen Fall zu einem Kreisen der Erregung anterograd über die

langsame Bahn und retrograd über die schnelle Bahn kommt, im atypischen Fall entweder anterograd über die schnelle und retrograd über die langsame Bahn oder aber nur über die langsame Bahn mit intranodalen Leitungen [Nikolski et al. 2003, Haisaguerre et al. 2000].

Die Funktion des AV-Knotens liegt einerseits in der Verzögerung der Weiterleitung des Aktionspotenzials, um zwischen Vorhofsystole und Kammersystole ausreichend Zeit für die Entleerung des Vorhofes zu lassen, und andererseits in der Bildung eines Ersatzrhythmus im Falle eines Sinusknoten-Ausfalls, wobei das Schrittmacherzentrum nahe der langsamen Bahn zu liegen scheint [Dobrzynski et al. 2003]. Die Verzögerung der Leitung wird durch die spezielle Architektur des AV-Knotens und seiner kompakten Zone erreicht. Dabei spielt die Kopplung der Zellen untereinander eine wichtige Rolle. Auch im AV-Knoten sind die Zellen durch Gap junctions untereinander verbunden. Hier findet sich überwiegend Cx40, allerdings in eher niedriger Expression [Boyett et al. 2006]. Cx43 kommt fast nur in der eingeschlossenen Region des AV-Knotens (enclosed node) und im Übergang zum His'schen Bündel vor. Demgegenüber findet sich im ganzen AV-Knoten eine Expression von Cx45 im Gegensatz zum umgebenden atrialen Gewebe [Boyett et al. 2006]. Die eher niedrige Expression von Connexinen könnte zu der Leitungsverzögerung beitragen.

Das weitere Leitungssystem, bestehend aus Tawara-Schenkeln und Purkinjefasern, ist eine schnell leitende Struktur (2–3 m/s), die aus eher elongierten blassen Zellen besteht. Innerhalb dieses Systems koppeln die Zellen über Connexin 40 und Cx45, während Cx43 nur kurz nach der Geburt gefunden wird, später aber verschwindet [van Kempen et al. 1991, 1995, Kanter et al. 1993]. Allerdings scheinen hinsichtlich der Connexin-Isotypenverteilung deutliche Speziesunterschiede zu bestehen. Überwiegend scheint die Kopplung aber in diesem Abschnitt über Cx40 gewährleistet zu werden, wobei die Purkinjenzellen untereinander gut gekoppelt sind, aber nicht (oder kaum?) zum umgebenden Ventrikelgewebe. Erst an der Endigung der Faser scheint eine effektive Kopplung zum Arbeitsmyokard zu bestehen, wodurch ein schnell leitendes Kompartiment entsteht.

1.5 Regulation der Kontraktion und des Auswurfvolumens des Herzens

Der elektrischen Erregung der Vorhöfe folgt die Systole der Vorhöfe mit der Austreibung des Blutes durch die beiden Segelklappen in die linke bzw. rechte Kammer. Wenn die elektrische Erregung nach ihrer Verzögerung im AV-Knoten, die eben dieser Vorhofsystole dienen soll, die Kammern erreicht, kommt es zur Kammersystole und zur Austreibung des Blutes in die Aorta und in den Truncus pulmonalis. Hieraus ergeben sich charakteristische Druckkurven in den einzelnen Kompartimenten (**Abb. 1.10**).

Die Kontraktion kommt durch ein Aneinandergleiten der kontraktilen Elemente Aktin und Myosin unter Beteiligung von Tropomyosin und Calcium zustande. Die aufgewendete Kraft kann neben dem intrazellulären Calciumspiegel auf verschiedenen Wegen reguliert werden. Zum einen ist sie direkt abhängig von der Vordehnung;

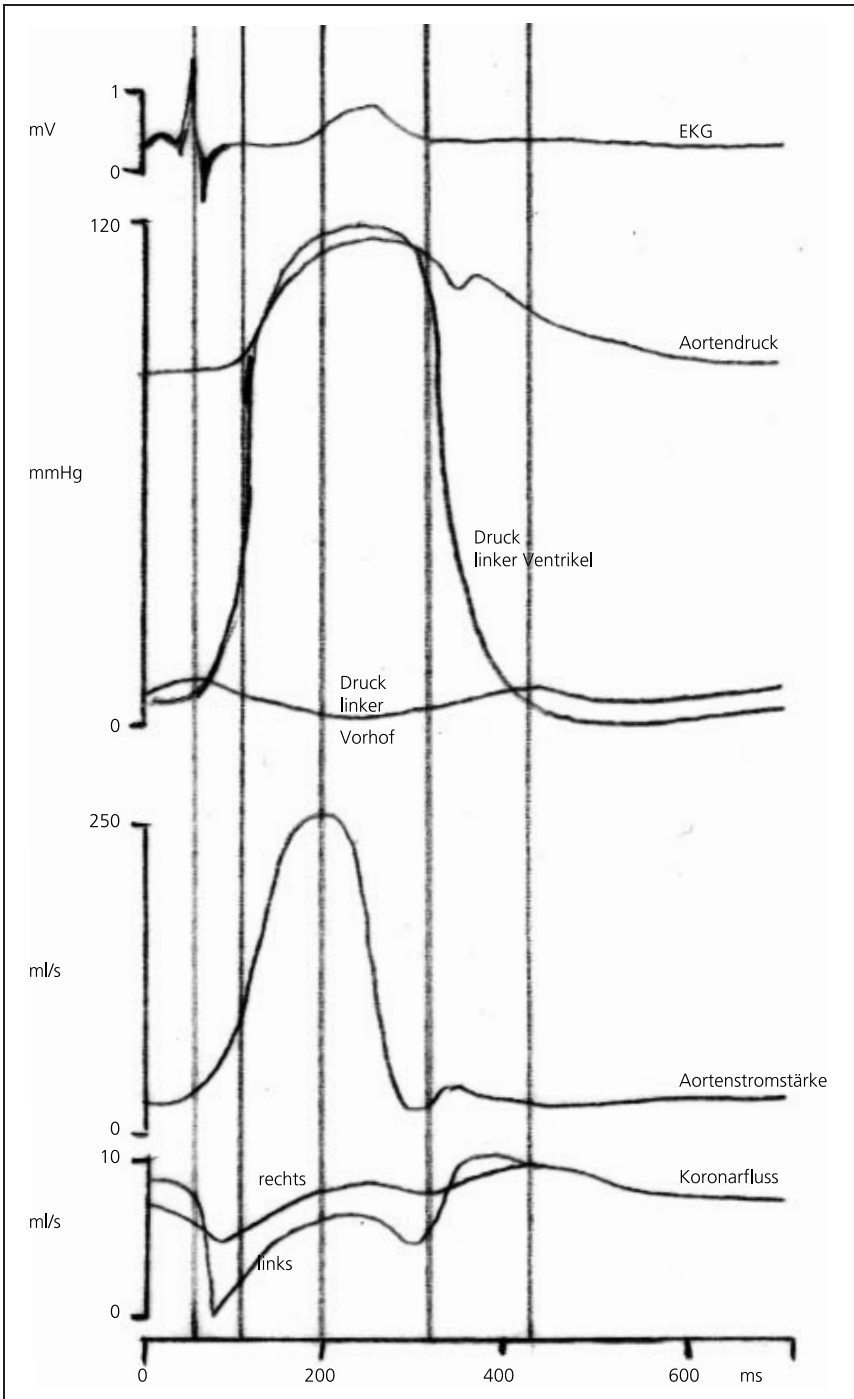


Abb. 1.10 Druckkurven (Aorta, Pulmonalis, Ventrikel, Vorhof) in Relation zum EKG.