

<i>A. Überblick</i> . . . . .	3
I. Entwicklung der letzten Jahre . . . . .	3
II. Systematische Anwendung von vasodilatierenden Substanzen . . . . .	3
1. Meilensteine . . . . .	3
2. Heutiger Stand . . . . .	4
Literatur . . . . .	4
 <i>B. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz unter dem Gesichtspunkt der Vasodilatation</i> . . . . .	6
I. Definition der Herzinsuffizienz . . . . .	6
1. Akute und chronische Herzinsuffizienz . . . . .	6
2. Die klinischen Krankheitsbilder . . . . .	6
a) Akute Herzinsuffizienz . . . . .	6
b) Chronische Herzinsuffizienz . . . . .	7
c) Klassifizierung nach der New York Heart Association . . . . .	7
II. Hämodynamik bei Herzinsuffizienz . . . . .	8
1. Druckverhältnisse bei Herzinsuffizienz . . . . .	8
2. Technik der Messung . . . . .	10
a) Swan-Ganz-Katheter . . . . .	10
b) Linksventrikulärer Füllungsdruck . . . . .	13
c) Druck im rechten Vorhof . . . . .	13
d) Herzminutenvolumen . . . . .	13
e) Arterieller Blutdruck . . . . .	14
f) Systemischer Widerstand . . . . .	15
III. Pathophysiologie im engeren Sinne . . . . .	15
1. Abhängigkeit der Pumpfunktion vom Austreibungswiderstand . . . . .	15
2. Sympathikotone Regulationsmechanismen . . . . .	17
3. Einfluß des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems . . . . .	17
4. Venöse Vasokonstriktion . . . . .	17

5. Vorlast und Nachlast . . . . .	18
a) Die Vorlast . . . . .	18
b) Die Nachlast . . . . .	22
IV. Therapeutische Möglichkeiten bei Herzinsuffizienz . . . . .	23
1. Steigerung der myokardialen Kontraktilität . . . . .	23
a) Digitalis . . . . .	23
b) Katecholamine . . . . .	24
2. Vasodilatierende Substanzen . . . . .	25
a) Entlastungsmechanismen . . . . .	25
b) Wirkungsspektrum . . . . .	25
3. Regulation des venösen Gefäßsystems bei Herzinsuffizienz . . . . .	27
a) Bedeutung des Venensystems . . . . .	27
b) Körper eigene venöse Poolkapazität . . . . .	29
4. Hämodynamische Auswirkungen der venösen Dilatation . . . . .	29
a) Venöser Rückfluß . . . . .	29
b) Füllungsdrucksenkung . . . . .	30
c) Endokardnahe Durchblutung . . . . .	31
d) Diastolische Wandspannung . . . . .	32
e) Körper eigene Gegenregulation . . . . .	32
5. Arterielle Gefäßdilatation . . . . .	32
6. Venös-arteriell wirksame Substanzen . . . . .	33
7. Wirkungsabschwächung bei Dauertherapie . . . . .	33
a) Therapieversager . . . . .	34
b) Physiologische Gegenregulation . . . . .	34
c) Echte Toleranzentwicklung . . . . .	34
d) Unterschiede in der Ansprechbarkeit . . . . .	35
Literatur . . . . .	36
 C. Akute Linksinsuffizienz . . . . .	 38
I. Bisherige klassische Therapie . . . . .	38
1. Ist Digitalis bei akuter Herzinsuffizienz noch indiziert? . . . . .	38
2. Diuretika bei akuter Herzinsuffizienz . . . . .	39
Literatur . . . . .	40
 D. Therapie des akuten Lungenödems . . . . .	 41
I. Genese des Lungenödems . . . . .	41
II. Hämodynamik beim Lungenödem . . . . .	42
III. Klinische Stadieneinteilung des Lungenödems . . . . .	42
IV. Therapie des Lungenödems . . . . .	43
1. Die Wirkung von Nitroglycerin . . . . .	43
a) Hämodynamik . . . . .	43
b) Klinik . . . . .	46
c) Erfahrungen aus Klinik und Praxis . . . . .	46

d) Einfache Applikation . . . . .	48
e) Dosis von Nitroglycerin . . . . .	48
f) Therapieversager bei kardiogenem Schock . . . . .	49
g) Einfluß von peripheren Ödemen . . . . .	49
h) Intravenöse Gabe von Nitroglycerin beim Lungenödem . . . . .	50
i) Reihenfolge der therapeutischen Maßnahmen beim Lungenödem . . . . .	50
2. Stellenwert der Diuretika in der Therapie des Lungenödems . . . . .	52
3. Digitalis beim Lungenödem? . . . . .	52
4. Morphin . . . . .	53
5. Therapeutikum der Wahl . . . . .	53
6. Andere Vasodilatoren zur Behandlung des Lungenödems . . . . .	54
a) Natriumnitroprussid . . . . .	54
b) Phentolamin . . . . .	54
c) Nifedipin . . . . .	54
7. Überdruckbeatmung . . . . .	54
Literatur . . . . .	55

## *E. Linksinsuffizienz bei frischem Herzinfarkt . . . . . 57*

I. Klinisches Bild . . . . .	57
1. Physikalischer Befund . . . . .	57
2. Radiologische Zeichen . . . . .	58
3. Hämodynamik . . . . .	60
II. Therapie mit Nitroglycerin und Nitraten . . . . .	61
1. Gründe für die bisherige Kontraindikation . . . . .	61
2. Anfänge der Nitroglycerintherapie bei akutem Infarkt . . . . .	62
3. Hämodynamische Effekte von Nitroglycerin . . . . .	62
a) Nitroglycerin sublingual . . . . .	62
b) Intravenöse Dauerinfusion von Nitroglycerin . . . . .	64
4. Orale und intravenöse Gabe von Isosorbiddinitrat . . . . .	70
5. Klinische Wirkung von Nitraten . . . . .	71
a) Schmerzbeeinflussung . . . . .	71
b) Abnahme der Dyspnoe . . . . .	73
6. Beeinflussung der Myokardischämie . . . . .	74
7. Reduktion der Infarktgröße . . . . .	75
a) CK- und CKMB-Infarktgröße . . . . .	76
b) Elektrokardiographische Nekrosezeichen . . . . .	81
8. Hinweise auf eine Beeinflussung der Prognose . . . . .	82
9. Einfluß von Nitraten auf die ventrikuläre Ektopieneigung . . . . .	83
10. Abnahme bradykarder Rhythmusstörungen . . . . .	84
11. Aufweitung funktionell enggestellter Koronarstenosen . . . . .	84

12. Langzeitverlauf: Mehr Angina pectoris . . . . .	85
13. Nebenwirkungen . . . . .	86
14. Zusammenfassung . . . . .	87
III. Therapeutische Maßnahmen beim frischen Herzinfarkt mit Linksinsuffizienz außerhalb der Klinik . . . . .	87
IV. Wirkungsweise von Natriumnitroprussid . . . . .	88
1. Historisches . . . . .	88
2. Pharmakologie und Hämodynamik . . . . .	88
3. Freisetzung von Zyanid . . . . .	89
4. Wirkung beim frischen Herzinfarkt . . . . .	89
a) Wirkungsprofil in bestimmten Untergruppen . . . . .	89
b) Vorkehrungen bei der Anwendung . . . . .	90
c) Mögliche Nebenwirkungen . . . . .	91
5. Stellenwert . . . . .	92
a) Nebenwirkungen . . . . .	92
b) Mikrozirkulation: inhomogene Perfusion . . . . .	93
V. Isosorbiddinitrat bei Patienten mit frischem Herzinfarkt und Linksinsuffizienz . . . . .	93
1. Vergleich mit Nitroglycerin . . . . .	93
2. Dauerhafte Wirkung bei oraler Gabe . . . . .	94
3. Prognostische Aspekte . . . . .	95
VI. 5-Isosorbidmononitrat – Wirksamkeit im Vergleich zu Isosorbiddinitrat . . . . .	96
1. Pharmakokinetik . . . . .	96
2. Hämodynamische Wirkung . . . . .	96
3. Fehlende sublinguale Wirksamkeit . . . . .	97
VII. Molsidomin bei Linksherzinsuffizienz . . . . .	97
1. Pharmakologie und Wirkungsmechanismus . . . . .	98
2. Hämodynamik . . . . .	99
3. Myokardischämie und Nekrose . . . . .	102
VIII. Xanthinderivate . . . . .	103
IX. Kalziumantagonisten zur Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt und Linksinsuffizienz . . . . .	104
1. Nifedipin . . . . .	104
a) Hämodynamische Effekte . . . . .	105
b) Wirkung beim Lungenödem . . . . .	105
c) Myokardischämie . . . . .	107
d) Nebenwirkungen . . . . .	108
e) Standort . . . . .	108
2. Verapamil in der Behandlung des frischen Herzinfarktes . . . . .	108
a) Der negativ inotrope Effekt . . . . .	108
b) Antiischämischer Wirkungsmechanismus . . . . .	109
c) Hämodynamische Effekte von Verapamil bei Patienten mit Herzinfarkt . . . . .	110
d) Reduktion der Infarktgröße . . . . .	112
e) Antiarrhythmischer Effekt . . . . .	112

f) Nebenwirkungen . . . . .	115
g) Pharmakokinetik von Verapamil . . . . .	115
Literatur . . . . .	115
<i>F. Linksinsuffizienz bei Papillarmuskelsyndrom . . . . .</i>	<i>122</i>
I. Genese der Mitralinsuffizienz, Klinik . . . . .	122
1. Fallbeispiel 1 . . . . .	123
2. Fallbeispiel 2 . . . . .	123
II. Hämodynamik . . . . .	127
III. Therapie . . . . .	127
1. Natriumnitroprussid . . . . .	127
2. Nitroglycerin . . . . .	128
IV. Papillarmuskelsyndrom mit kardiogenem Schock . . . . .	129
Literatur . . . . .	130
<i>G. Herzinsuffizienz bei Ventrikelseptumruptur . . . . .</i>	<i>131</i>
I. Häufigkeit . . . . .	131
II. Klinik . . . . .	131
1. Diagnosesicherung . . . . .	132
2. Verlauf . . . . .	133
III. Therapie . . . . .	136
a) Medikamentös . . . . .	136
b) Operativ . . . . .	136
Literatur . . . . .	137
<i>H. Kardiogener Schock . . . . .</i>	<i>138</i>
I. Definition . . . . .	138
1. Ursachen des kardiogenen Schocks . . . . .	138
2. Klinisches Bild . . . . .	139
3. Hämodynamik . . . . .	139
4. Mortalität . . . . .	140
II. Therapie des kardiogenen Schocks . . . . .	141
1. Ziele der Therapie . . . . .	141
a) Leichte Blutdruckzunahme . . . . .	142
b) Leichte Füllungsdrucksenkung . . . . .	142
2. Dopamin . . . . .	143
3. Dobutamin . . . . .	143
4. Vergleich zwischen Dopamin und Dobutamin . . . . .	144
5. Adrenalin . . . . .	144
6. Noradrenalin . . . . .	145
7. Kombination von Dobutamin mit Nitroglycerin . . . . .	145
a) Patienten mit Klappenläsionen . . . . .	146
b) Patienten mit myokardialer Schädigung . . . . .	146
8. Kombination von Dobutamin mit Natriumnitroprussid . . . . .	149

9. Volumentherapie?	149
10. Kardiogener Schock ohne Füllungsdruckerhöhung	150
III. Mechanische Therapiemöglichkeiten: Intraaortale	
Ballonpulsation	150
1. Technik	150
2. Mechanismen	150
3. Einfluß auf die Letalität	151
4. Entscheidungsschema	153
Literatur	154
<i>I. Linksinsuffizienz bei rheumatischen Vitien und bei Kardiomyopathien</i>	155
I. Wirkung von Nitroglycerin bei akuter Dekompensation mit Linksherzinsuffizienz und Lungenstauung	155
II. Vasodilatierende Medikamente bei Aortenstenose?	155
Literatur	156
<i>J. Linksinsuffizienz bei hypertensiver Krise</i>	157
I. Genese	157
II. Therapie	157
1. Vorschläge der Liga	157
2. Natriumnitroprussid	157
3. Nitroglycerin	158
4. Nifedipin	159
5. Urapidil	159
III. Therapie bei postoperativer Hypertonie	159
Nitroglycerin im Vergleich zu Natriumnitroprussid	161
Literatur	161
<i>K. Akute Rechtsherzinsuffizienz</i>	162
I. Lungenembolie	162
1. Genese	162
2. Klinik	163
3. Diagnostisches Vorgehen	163
a) Bei Schocksymptomatik	163
b) Bei mittelschwerer Lungenembolie	164
c) Hämodynamik	164
d) Lungenszintigraphie	164
e) Digitale Subtraktionsangiographie	165
f) Echokardiographie	165
4. Therapie	165
a) Embolektomie	165
b) Fibrinolyse	165
c) Sonstige Medikation	167

II. Rechtsventrikulärer Infarkt . . . . .	168
1. Häufigkeit der rechtsventrikulären Infarzierung . . . . .	168
2. Hämodynamik . . . . .	169
3. Therapie . . . . .	169
III. Rechtsinsuffizienz bei obstruktiven Atemwegserkrankungen . . . . .	170
Literatur . . . . .	171
<i>L. Pharmakokinetik von vasodilatierenden Substanzen . . . . .</i>	<i>172</i>
I. Nitroglycerin . . . . .	172
1. Nitroglycerin sublingual . . . . .	172
2. Intravenöse Gabe von Nitroglycerin . . . . .	172
a) Anreicherung in der Gefäßwand . . . . .	173
b) Dosis-Wirkung-Beziehung auf der venösen und arteriellen Seite . . . . .	173
c) Wirkstoffverluste durch Plastikmaterial . . . . .	175
3. Orales Nitroglycerin . . . . .	178
4. Nitroglycerin transdermal . . . . .	179
II. Isosorbiddinitrat . . . . .	180
1. Sublinguale und orale Applikation . . . . .	180
2. Pharmakokinetik bei akuter und chronischer Medikation . . . . .	181
III. Natriumnitroprussid . . . . .	182
Literatur . . . . .	183

## **Chronische Herzinsuffizienz**

<i>A. Pathophysiologische Mechanismen bei chronischer     Herzinsuffizienz . . . . .</i>	<i>187</i>
I. Frank-Starling-Mechanismus . . . . .	187
II. Sympathische Stimulation . . . . .	187
1. Reduktion der $\beta$ -Rezeptorendichte . . . . .	187
2. Abnahme der myokardialen Noradrenalinspeicher . . . . .	188
III. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems . . . . .	189
IV. Reagibilität der Gefäßwand bei chronischer Herzinsuffizienz . . . . .	189
V. Renale Vasokonstriktion . . . . .	190
Literatur . . . . .	190

*B. Neuere Aspekte zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz* 191

I. Digitalis und Diuretika . . . . .	191
II. Vasodilatoren . . . . .	191
1. Kritische Wertung des Therapiekonzepts . . . . .	192
2. Das klassische Behandlungskonzept . . . . .	193
3. Beschränkung auf Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz . . . . .	193
Literatur . . . . .	193

*C. Standort der Digitalistherapie* . . . . . 194

I. Wirkungsmechanismus der Digitalisglykoside . . . . .	194
1. Molekularer Mechanismus . . . . .	194
2. Hämodynamische Wirkungen . . . . .	195
II. Kontraindikationen . . . . .	195
III. Dosierung von Digoxin und Digitoxin . . . . .	196
1. Blutspiegel . . . . .	196
2. Interaktionen . . . . .	196
IV. Langzeitwirkung . . . . .	196
1. Zu hohe Verordnungsquote von Digitalis in Deutschland . . . . .	197
2. Intoxikationsquote 3% . . . . .	197
3. Relevanz des Auslaßversuchs . . . . .	197
Literatur . . . . .	199

*D. Stand der Diuretikatherapie* . . . . . 200

I. Nierenfunktion bei Herzinsuffizienz . . . . .	200
II. Ort der Wirkung verschiedener Diuretika . . . . .	201
III. Hämodynamische Veränderungen durch Diuretika bei akuter Linksinsuffizienz . . . . .	201
IV. Wirkung von Furosemid auf das venöse Gefäßsystem . . . . .	204
V. Langzeiteffekte von Diuretika . . . . .	204
VI. Nebenwirkungen von Diuretika . . . . .	205
Literatur . . . . .	206

*E. Klinischer Stellenwert der Therapie mit Vasodilatoren* . . . . 207

I. Die ideale vasodilatierende Substanz . . . . .	207
II. Nebenwirkungsspektrum . . . . .	207
III. Wirkung bei akuter Dekompensation . . . . .	208
IV. Ziele der chronischen Therapie . . . . .	208
V. Verwendete Substanzen . . . . .	209



<i>F. Die Anwendung von Nitraten bei der chronischen Herzinsuffizienz</i>	210
I. Akute Wirkung bei chronischer Herzinsuffizienz	210
1. Unter Ruhebedingungen	210
a) Anhaltende Wirkung	211
b) Steigerung des Herzminutenvolumens	212
2. Unter körperlicher Belastung	214
II. Chronische Wirkung der Nitrate	214
1. Nitrattoleranz	218
2. Nebenwirkungen	218
3. Kombination mit Hydralazin	218
4. Pharmakokinetik von Isosorbiddinitrat bei chronischer Herzinsuffizienz	218
Literatur	219
 <i>G. Hydralazin bei chronischer Herzinsuffizienz</i>	220
I. Pharmakokinetik von Hydralazin	220
II. Wirkungsmechanismus von Hydralazin	221
1. Hämodynamische Effekte	221
a) Renale Wirkung	222
b) Koronare Durchblutung	222
c) Durchblutungszunahme in anderen Gefäßprovinzen	224
III. Akute und chronische Wirkung von Hydralazin	224
1. Funktionsverbesserung in Ruhe	224
a) Langzeiteffekt	225
b) Abschwächung der Wirkung?	226
c) Klinische Besserung?	226
2. Wirkung von Hydralazin unter körperlicher Belastung	227
a) Akut- und Langzeitwirkung	227
b) Fehlende Zunahme der Sauerstoffextraktion	229
3. Die Anwendung von Hydralazin bei Mitral- oder Aorteninsuffizienz	229
a) Mitralinsuffizienz	229
b) Aorteninsuffizienz	231
4. Hydralazin: Einfluß auf die Prognose?	231
5. Nebenwirkungen von Hydralazin	232
a) Lupus erythematodes Syndrom	233
b) Neuropathie	234
c) Febriler Krankheitszustand	234
d) Reflextachykardie	234
e) Flüssigkeitsretention	234
f) Flush	234
6. Hydralazin in Kombination mit Nitraten	235
a) Langzeiteffekt	235
b) Nebenwirkungen	235
Literatur	236

<i>H. Prazosin bei chronischer Herzinsuffizienz</i>	238
I. Wirkungsmechanismus von Prazosin	238
1. $\alpha$ -Adrenolytika	239
2. Prazosin – ein postsynaptischer $\alpha$ -Adrenorezeptorenblocker	239
3. Plasmareninaktivität unter Prazosin	240
4. Myokardialer Sauerstoffverbrauch	240
II. Pharmakokinetik von Prazosin	240
1. Kinetik bei Patienten mit Hypertonie	240
2. Kinetik bei Patienten mit Herzinsuffizienz	240
3. Elimination	241
4. Prazosin bei Niereninsuffizienz	241
5. Dosierung	242
III. Akute und chronische Wirkung von Prazosin bei Herzinsuffizienz	242
1. Akute Wirkung von Prazosin	242
a) Regionale Durchblutung	244
2. Langzeitwirkung von Prazosin	244
a) Verlaufsbeobachtungen	244
b) Placebokontrollierte Studien	245
c) Beeinflussung der körperlichen Belastbarkeit durch Prazosin	247
IV. Wirkungsabschwächung bei Dauertherapie mit Prazosin	249
1. Repetitive Einzeldosen	250
2. Kurzes Absetzen von Prazosin	250
V. Stellenwert von Prazosin in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	251
VI. Nebenwirkungen von Prazosin	252
1. First-dose-phenomenon	252
2. Gewichtszunahme	253
3. Andere Nebenwirkungen	253
Literatur	254

<i>I. Converting-Enzyme-Blocker: Captopril bei chronischer Herzinsuffizienz</i>	256
I. Wirkungsmechanismus	256
1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	256
2. Spezieller Wirkungsmechanismus der Converting-Enzyme-Blocker	257
a) Einfluß der Enzymeblocker auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	258
b) Lokale Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems in der Gefäßwand	258
c) Hemmung der sympathischen Regulation von Widerstandsgefäßen	258

d) Hemmung des Abbaus von Bradykinin . . . . .	259
e) Beeinflussung vasoaktiver Prostaglandine . . . . .	259
f) Hormonelle Einflüsse . . . . .	259
g) Zusammenfassung: Wirkungsmechanismus . . . . .	261
II. Pharmakokinetik von Captopril . . . . .	261
1. Resorption . . . . .	261
2. Elimination . . . . .	262
III. Andere Substanzen . . . . .	262
1. Spezifischer Hemmer von Angiotensin II: Saralasin . . . . .	262
2. Converting-enzyme-Hemmer: Teprotide . . . . .	262
IV. Klinischer Einsatz von Captopril bei Hypertonie . . . . .	262
V. Captopril bei Herzinsuffizienz . . . . .	264
1. Akute Effekte von Captopril . . . . .	264
2. Langzeiteffekte von Captopril . . . . .	264
a) Repetitive Einzeldosen . . . . .	264
b) Dauerhafte Wirkung . . . . .	264
3. Regionale Durchblutungsveränderungen unter Captopril . . . . .	269
a) Renale Durchblutung . . . . .	269
b) Koronare Durchblutung . . . . .	269
c) Splanchnikusgebiet, Extremitätendurchblutung . . . . .	269
4. Wirkung von Captopril unter körperlicher Belastung . . . . .	269
5. Einfluß auf die Prognose . . . . .	273
6. Captopril bei frischem Herzinfarkt . . . . .	273
7. Captopril bei akuter Linksinsuffizienz . . . . .	273
8. Dosierung von Captopril . . . . .	274
VI. Nebenwirkungen von Captopril . . . . .	275
1. Hämatologische Nebenwirkungen . . . . .	275
2. Renale Nebenwirkungen . . . . .	276
3. Kutane Nebenwirkungen . . . . .	276
4. Geschmacksstörungen . . . . .	276
5. Interaktionen mit anderen Pharmaka . . . . .	276
6. Nebenwirkungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz . . . . .	277
7. Zusammenfassung der Nebenwirkungen . . . . .	277
Literatur . . . . .	282