

2. PATHOPHYSIOLOGIE DES KARDIOVASKULÄREN SYSTEMS

2.6.2. DER HIRNKREISLAUF

In der westlichen Welt stehen die zerebrovaskulären Erkrankungen an dritter Stelle der Todesursachen nach den Koronarerkrankungen und den malignen Erkrankungen. Eine der Formen des Schlaganfalls ist die *Hirnblutung*, (hämorrhagischer Schlaganfall). Auch die in Folge eines Gefäßverschlusses im Gehirn auftretende ischämische Hirnerweichung (ischämischer Schlaganfall) gehört zu den zerebrovaskulären Insuffizienzen. (Weitere Synonyme: Apoplexie, Gehirnschlag, Stroke, Hirninfarkt, zerebraler Gefäßinsult).

Die Gehirnmasse (ca. 1,5 kg) beträgt gerade einmal 2 % der Gesamtkörpermasse, demgegenüber macht der Hirnkreislauf 15 % des Herzminutenvolumens aus, 25 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs und 70 % des Glukoseverbrauchs entfallen auf das Hirn. Die Nervenzellen enthalten keine Energiespeicher, daher verursacht ein Stillstand des Kreislaufs von 2-3 Sekunden eine Ohnmacht und führt innerhalb von 2 – 3 Minuten zu irreversiblen Schädigungen in der Hirnrinde. Hier ist die ischämische Präkonditionierung nicht von Vorteil! Die Nervenzellen nutzen nicht nur die Glukose, sondern auch das von der Glia präsentierte, aus der Glukose entstehende Laktat (das an der Peripherie entstehende Laktat gelangt nicht zu den Nervenzellen). Auch das weist auf die wichtige Rolle der (Astro)-Glia im Zentralnervensystem hin: sie macht das Glu (Glutamat), einen excitatorischen Neurotransmitter unwirksam (wird zu Gln /Glutamin/ umgewandelt), speichert Glykogen, produziert Wärme und erfüllt Immunfunktionen. Diese Bedeutung wird auch von den morphologischen Eigenschaften gestützt: die Hälfte des Gehirns beim erwachsenen Menschen besteht aus Gliazellen, ihre Zahl verhält sich etwa 10:1 zur Zahl der Neuronen. (Die Neuronen sind groß, das erklärt das Gewichtsverhältnis von 1:1.)

Intrakranielle Flüssigkeitsräume (Abb. 2.43.):

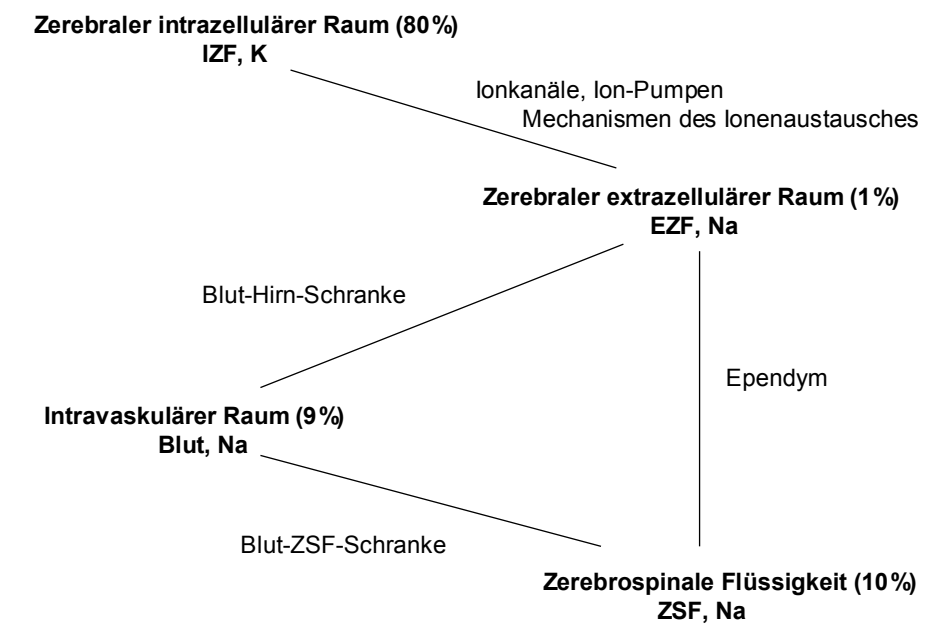


Abb. 2.43.: Die intrakraniellen Flüssigkeitsräume (IZF = intrazelluläre Flüssigkeit, EZF = extrazelluläre Flüssigkeit, ZSF = zerebrospinale Flüssigkeit)

Die Parameter des Hirnkreislaufs (cerebral blood flow – CBF):

1. CBF: 7-800 ml/min, **dieser Wert ist relativ stabil** und kann auf Grund des geschlossenen Raums auch bei größerer Belastung nicht wesentlich steigen (möglicherweise erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit), ausgenommen z. B. bei einem großen epileptischen Anfall. Der Hirnkreislauf verfügt über eine hervorragende **Autoregulation**; bei einem arteriellen Mitteldruck von 50 und 150 mm Hg ist das CBF stabil. Das bedeutet, dass selbst bei einem arteriellen Mitteldruck von 60-70 mm Hg ein akzeptabler Kreislauf funktioniert, vorausgesetzt, dass der Patient sich in einer horizontalen Körperposition befindet. (Bei der Berechnung des arteriellen Mitteldrucks müssen außer den Druckwerten auch die Zeiten für Systole und Diastole in Betracht gezogen werden). An die veränderlichen Funktionen kann sich das Gehirn durch eine Umverteilung der Hirndurchblutung anpassen (Roy-Sherrington-Prinzip), aus den Abweichungen des Kreislaufs (die Infrakamera nimmt die aktiven Regionen mit einem gesteigerten Blutfluss wärmer war, auch das PET signalisiert die Regionen mit einer gesteigerten Strömung) kann man Rückschlüsse auf die Funktion ziehen.
2. Ein anders ausgedrücktes Parameter der Hirnperfusion ist der auf 100 g Gewebe bezogene Durchfluss: **60 ml/100g/min** (Die Strömung der Rinde beträgt 80 ml/100g/min). Wenn dieser Wert auf **20 ml/100g/min sinkt, kann mit funktionellen Störungen gerechnet werden**, bei einem Rückgang auf **10 ml/100g/min bilden sich irreversible strukturelle Veränderungen**.
3. Der Sauerstoffverbrauch des Hirngewebes beträgt im Durchschnitt 3,5-4 ml/100g/min (der Verbrauch der grauen Substanz ist höher, der Verbrauch der weißen Substanz etwas niedriger). Die Sauerstoffextraktion des Gehirns ist relativ stabil: der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes liegt bei 8-10 ml/100 ml Blut (die arterio-venöse Differenz des Sauerstoffgehalts liegt bei 10-12 Volumen %). In der REM-Phase, im Falle von generalisierten Krämpfen (z. B. Epilepsie) oder in der frühen Phase nach einer Kopfverletzung ist der Stoffwechsel des gesamten Gehirns gesteigert, bei einer Schlafmittelvergiftung oder im Koma sinkt er.

Bei der Regulierung des Hirnkreislaufs spielt das sympathische bzw. parasympathische Nervensystem kaum eine Rolle. Eine wichtige vasodilatatorische Wirkung haben dagegen die Stoffwechselprodukte, unter ihnen vor allem von CO_2 , H^+ (pH), K^+ , **Adenosin**, **NO** und der **Verminderung von pO_2** . Eine vasokonstriktive Wirkung haben z. B. die **Verminderung von pCO_2** , oder die **Alkalose**.

Hirnschämie, ischämischer Schlaganfall

Die Einteilung der Hirnschämie entsprechend ihrer Lokalisierung:

1. Global

- a. Adams-Stokes-Syndrome: z.B. sinuaurikulärer oder AV Block III°, Sinusarrest, Kammerflimmern.
- b. späte Phase eines Kreislaufschocks, z. B. starke Blutung, kardiogener Schock (der Hirnkreislauf wird auf Grund der Redistribution des Herzminutenvolumens lange erhalten).

2. Regional (lokal)

- a. Atherosklerose: eine starke – 60-70% überschreitende – Verengung von 1 oder mehreren Hirngefäßen (Zweig der A. carotis interna oder der A. vertebralis), Steal-Syndrom*
- b. Hirnembolie (beim Herzen ein von einem Wandthrombus oder Vorhoffthrombus abgetrenntes Stück, ein von einer großen Plaque der A. carotis interna abgetrenntes Thrombus)

**Steal-Syndrom in den großen Halsgefäßen: Wenn die linke A. subclavia direkt an ihrem Ausgang aus der Aorta, distal der A. carotis verengt ist, dann kann bei der Bewegung des linken Arms der erhöhte Bedarf nach Blutversorgung durch die A. vertebralis (der Strom wird umgekehrt) auf der selben Seite zu Lasten des Hirnkreislaufs gedeckt werden (zumindest teilweise).*

Die Arten der Hirnschämie:

1. *Transiente ischämische Attacke (TIA)*: eine zwischen 5 Minuten und 24 Stunden andauernde reversible, mit vorübergehenden Symptomen einhergehende Hirnischämie. Im Hintergrund steht vermutlich ein schnell rekanalisierter Verschluss eines kleineren Hirngefäßes. Das Risiko eines innerhalb von 2 Jahren nach der TIA auftretenden mit Dauerfolgen behafteten ischämischen Schlaganfall ist groß.
2. *Chronische Ischämie*: eine schnell oder langsam entstehende, aber progredierende irreversible, mit Dauerfolgen einhergehende Veränderung.

Die Folgen der Hirnischämie:

1. Das Hirn toleriert nur sehr schwer eine Ischämie. Zwar können die Nerven- und Glia-Zellen in einer Gewebekultur mehrere Minuten überleben, im Hirn kann man lediglich einen Stillstand des gesamten Kreislaufs von 1,5 Minuten als vollkommen reversible Funktionsstörung betrachten. Auf organischer Ebene können die Funktionen der Hirnrinde auch bei einem innerhalb von 4 – 5 Minuten wiederhergestellten Kreislauf wieder aufgenommen werden.
2. Die Ischämie-Toleranz des Hirns wird noch dadurch verschlechtert, dass bei einer Ischämie der excitatorische Glu- (Glutamat) Spiegel steigt (das Release /Freisetzung/ sinkt leicht und das energieabhängige enzymatische Reuptake /Wiederaufnahme/ wird schwer geschädigt), was den Sauerstoffbedarf des Hirns steigert und die Zellschädigung verstärkt. Die Aktivität des Glu erhöht die Ca-Aufnahme der Zellen, erhöht den Na-Einstrom und steigert den extrazellulären (EZ) K-Spiegel und verlängert damit die Depolarisationszeit der Neuronen. Die Inhibierung der Glu-Rezeptoren (indem der NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-abhängige Ca-Einstrom, sowie die durch Kainat und AMPA (a-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxasol-Propionsäure) verursachten monovalenten Kation-Ströme, d. h. der Na-Einstrom und der K-Ausstrom inhibiert werden) verbessert das Überleben der Zellen. Der Azetylcholinpiegel sinkt schnell, der Dopamin- und der Noradrenalinpiegel sinken später. Die Ischämietoleranz des Hirnstammes ist wesentlich höher, er kann selbst einen Kreislaufstillstand von 20 – 30 Minuten noch überleben.

Der Prozess der Schädigung:

1. Induktion

Die Glukoseversorgung sinkt, pO_2 sinkt, die Glu-Aktivität steigt auf Grund der in hohem Maße verminderten Reuptake. In Folge der Aktivität der NMDA- (N-methyl-D-Aspartat) Rezeptoren öffnen sich die Ca^{++} -Kanäle, als Ergebnis der Aktivität der Kainatrezeptoren werden die monovalenten Kationkanäle aktiviert. Na^+ strömt in die Zellen, K^+ sickert in den EZ-Raum. Diese Prozesse lösen eine erhöhte Reizbarkeit der Neuronen aus.

2. Amplifikation

Der Ca^{++} -Einstrom steigt weiter, das IP₃- (Inositol-Triphosphat), DAG (Diacylglycerin) System wird aktiviert, die Funktion des Enzyms Glutaminase wird gesteigert. Es entstehen Schädigungen an der DNS und den Phospholipiden.

3. Expression

Der Prozess verbreitet sich und progrediert. Diese Phase ist durch die Schädigung der DNS, der Proteine und Phospholipide charakterisiert, der Stoffwechsel der Arachidonsäure wird beschleunigt, die Aktivität der freien Radikale steigt, es entstehen Membranschädigungen, Verschlüsse verschlimmern den Prozess, die zu weiteren Schädigungen führen.

4. Reparation

Die Funktion der nur teilweise von der Ischämie betroffenen Regionen kann sich verbessern. Ein Großteil der *Penumbra** kann sich regenerieren, bzw. der Zustand der

bisher ödemischen umliegenden Regionen kann sich verbessern, möglicherweise kann eine thrombolytische Behandlung den Zustand des Patienten positiv beeinflussen. Langfristig können bestimmte Funktionen auch von anderen Hirnregionen übernommen werden.

***Penumbra: ein an den bei einer Sonnenfinsternis auftretenden „Mondhof“ erinnerndes Phänomen. Hier: die in der Umgebung einer nekrotischen Region zu findende geschädigte Region.** Während des fortschreitenden Prozesses wächst die Region der zentralen Nekrotisierung, die Penumbra dagegen verringert sich. Insgesamt ist im Laufe der Zeit eine Verbesserung der Funktion zu erwarten.

Faktoren, die die Regeneration der Penumbra beeinflussen:

1. Glu-Rezeptorantagonisten (die Untersuchungen befinden sich im Versuchsstadium): sie können sich positiv auf den Sauerstoffbedarf auswirken, sie können beim Überleben der Penumbra-region helfen.
2. „Kalter Kopf“: mit einem Absenken der Gewebetemperatur sinkt auch der Stoffwechsel und damit gleichzeitig der Sauerstoffbedarf. Man experimentiert mit der Verwendung von Kühlmützen, allerdings entsprechen die Versuchsergebnisse bis jetzt nicht den Erwartungen. Ein Absenken des möglicherweise auftretenden Fiebers ist in solchen Fällen jedoch wünschenswert.
3. Beruhigungs- und Schlafmittel können auf Grund ihrer stoffwechsellenkenden Wirkung von positiver Wirkung sein.
4. Osmotische Zelldehydratierung (Mannitol).

Hämorrhagischer Schlaganfall

- Arten: - 1. Substanzblutung
 - 2. subarachnoideale Blutung (Aneurysmaruptur): wird teilweise durch eine Druckschädigung, teilweise durch eine Gewebeerstörung charakterisiert.

Die beiden Apoplexietypen treten häufig miteinander kombiniert auf und in beiden Fällen kommt es häufig zur Ausbildung eines Hirnödems.

- a) Die Blutung zerstört das Gewebe, die hier freigesetzten Stoffe verursachen in der Umgebung eine Vasokonstriktion und Ischämie.
- b) Bei der ischämischen Apoplexie kann es auf Grund des guten kollateralen Kreislaufs oder im Verlauf einer thrombolytischen Behandlung oft zu Blutungen kommen.

Die Typen und Eigenschaften eines HIRNÖDEMS

<u>Typ</u>	<u>Pathogenese</u>	<u>Ödem-Flüssigkeit</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Ursachen</u>
Vasogen	BBB-Störung	Wasser, Na, Prot.	EZ	fokale Läsion
Zytotoxisch	gestörter Zell-Stoffwechsel	Wasser, Na	IZ	Anoxie, Gifte
Osmotisch	Osmotischer Gradient	Wasser, Na	IZ & EZ	Wasservergiftung Hypotonizität
Hydrostatisch	Druckgradient	Wasser, Na	EZ (ZSF)	Hypertension Hydrocephalus

Die Typen des Hirnödems

Vasogen: Im Hintergrund steht eine Störung der Blut-Liquor-Schranke (blood-brain-barrier = BBB): auf Grund der gesteigerten Permeabilität sammeln sich Na, Wasser und Proteine im EZ-Raum. Im Klinikum kann man unter den Ursachen z. B. eine lokale Ischämie oder einen Tumor finden.

Zytotoxisch: Es gibt sehr unterschiedliche Erscheinungsformen. Im Hintergrund steht eine Zellstoffwechselstörung. In deren Folge ist die Funktion der Na/K ATP-ase ungenügend, infolge eines konsekutiven Na- und Wassereinstroms schwellen die Zellen an, bzw. werden die Ca-Kanäle aktiviert. Eine andere Ursache für den Na-Einstrom ist eine auf Grund der Ischämie/Hypoxie entstehende Azidose, die durch die Aktivierung des Na/H-Austauschmechanismus den IZ Na-Spiegel steigert. Unter den Ursachen finden sich am häufigsten Ischämie, sonstige Hypoxien, Toxine, Stoffwechselstörungen (z. B. Hypo- und Hyperglykämie, Urämie, Leberinsuffizienz).

Osmotisch: Der osmotische Gradient verändert sich. Im EZ Raum bildet sich eine Hypotonizität. Im Falle einer EZ Hypotonizität strömt Wasser in die Zellen. Ursachen können sein: z. B. Wasservergiftung, SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion = eine unverhältnismäßig starke ADH-Wirkung). Im Verlauf der Behandlung von schweren hyperglykämischen Zuständen (diabetische Komata) kann es zu einem Hirnödem kommen, wenn bei einem schnellen Absinken der EZ Tonizität (Volumenersatz durch Infusion und Insulinbehandlung) die IZ osmotische Konzentration hoch bleibt (der Abbau der idiogenen Osmole verläuft langsam).

Hydrostatisch: Im Hintergrund stehen pathologische Veränderungen einzelner Druckgradienten. So übersteigt z. B. im Verlauf einer hypertonen Krise der arterielle Mitteldruck die Obergrenze der Autoregulation. Die Hirnperfusion steigt, der Salz- und Wassergehalt des EZ Raums steigt, es kommt zu einem Ansteigen des Hirndrucks. Im Verlauf einer chronischen Hypertonie verschieben sich die Grenzwerte der Autoregulation stufenweise nach oben, dann kann auch bei einem erhöhten arteriellen Mitteldruck das CBF normal sein. In einem solchen Fall besteht Gefahr eher bei einem plötzlichen drastischen Absinken des Blutdrucks, da der arterielle Mitteldruck leicht unter den Unterwert der erhöhten Autoregulationsschwelle sinken und dadurch eine ischämische Apoplexie verursachen kann. Eine Liquor (ZSF)-Akkumulation führt ebenfalls zu einem hydrostatischen Hirnödem. In diesem Fall ist in der Regel der Liquorabfluss behindert, es kommt zu einem Hydrocephalus und einer Steigerung des Hirndrucks. Bei Tierversuchen wurden durch in die Kammer verabreichte Kaolininjektionen ein ZSF-Stau und eine Steigerung des Hirndrucks hervorgerufen.

Die zytotoxischen und osmotischen Ödeme entsprechen nicht vollständig der Ödemdefinition, da der größte Teil des Flüssigkeitsüberschusses sich in der Zelle (IZ) und nicht im EZ ansammelt. In ihren Folgen allerdings sind die unterschiedlichen Hirnödeme ähnlich.

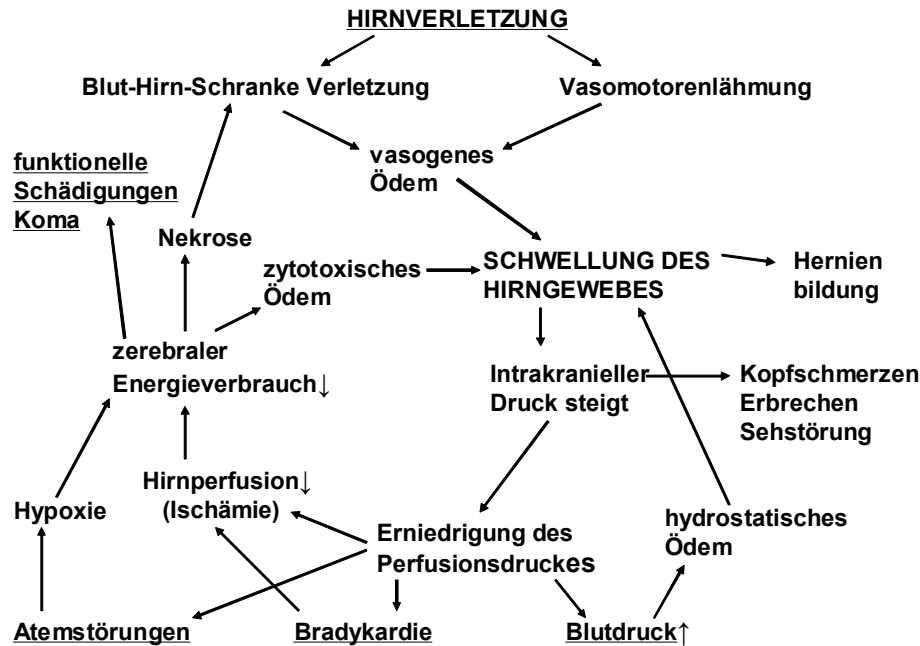


Abb. 2.44.: Ödeme und funktionelle Störungen im Zusammenhang mit einer Hirnverletzung

Da sich die Hirnödeme in geschlossenen Räumen bilden, muss man in jedem Fall auch mit *einer Steigerung des Hirndrucks (Monroe-Kelly Prinzip)* rechnen. Deren Symptome: Kopfschmerz, Brechreiz, Erbrechen, Sehstörungen, Koordinationsschwierigkeiten, **Cushingreflex** (Bradykardie und Ansteigen des Blutdrucks)*, chronische Atemmuster (z. B. Apneusie), Verwirrtheit, Krämpfe, Verlust des Bewusstseins, Koma. In extrem schweren Fällen kann die Todesursache eine Einklemmung (intrakranielle Hernien), eine konsekutive Atem- und Kreislaufinsuffizienz sein (Abb. 2.44.).

* Der gesteigerte intrakranielle Druck behindert die Hirnpfusion. Die Reaktion darauf ist ein Anstieg des Blutdrucks. Das könnte die erfolgreiche Antwort auf die hypovolämische CBF-Senkung sein. Das Hirn ist leider nicht in der Lage, die verschiedenen Ursachen des Strömungsrückgangs zu unterscheiden und der durch den Anstieg des intrakraniellen Drucks verursachte CBF-Rückgang löst ein Ansteigen des Blutdrucks aus.

2.6.3. RENALER KREISLAUF

Der Blutdurchfluss der Nieren ist im Vergleich zu ihrem Gewicht außergewöhnlich: ca. 20-25% des Ruheherzminutenvolumens fließen durch die Nieren, die gerade mal 0,5% des Körpergewichtes ausmachen. Auch der Sauerstoffbedarf ist hoch, allerdings nicht so hoch – so liegt die Sauerstoffausnutzung gerade mal bei der Hälfte/einem Drittel des Durchschnitts der anderen Organe (Abb. 2.7.). Der umfassende Kreislauf dient nicht primär der Sauerstoffversorgung (oder nicht nur dafür), sondern eher der Bildung einer entsprechenden Menge des glomerulären Filtrates – dessen tubuläre Verarbeitung benötigt relativ viel Sauerstoff. Die anatomische Basis für diese Doppelaufgabe ist die doppelte Kapillarisation: in den glomerulären Kapillaren kommt es zur Filtration, und in den aus den Vasa efferentia stammenden peritubulären Kapillaren erfolgt der Sauerstofftransport.

Auch die intrarenale Verteilung des Blutflusses ist wichtig: normalerweise erhält die Rindensubstanz (besonders die innere Rinde – äußere Medulla, wo sich auch die Glomeruli sowie ein Großteil der Tubuli befinden) unverhältnismäßig mehr Blut als die Marksubstanz (Abb. 2.21.). Bei der Regulierung der Verteilung spielen die renalen Prostaglandine mit ihrer vasodilatativen Wirkung und andere lokale vasoaktive Stoffe eine Rolle. Ein Absinken der Nierendurchblutung betrifft in der Regel sehr viel stärker den Kreislauf der inneren Kortikalzone (z. B. Schockniere, Herzinsuffizienz, die PG-

Synthese blockierende NSAID Medikamente /nichtsteroidale Entzündungshemmer z.B.: Aspirin, Indomethacin/).

Diese anatomische Anordnung erklärt ebenfalls, dass auch bei einer bedeutenden Verminderung der Nierendurchblutung die Sauerstoffausnutzung nicht steigt (Abb. 5.2.): die tubuläre Verarbeitung von weniger Filtrat benötigt weniger Sauerstoff – die Tubuli verbrauchen weniger Sauerstoff, sie werden aber nicht hypoxisch (die Folge kann höchstens eine prärenale Azotämie sein, s. akute Niereninsuffizienzen). Bei den sekundären Kapillaren allerdings führt ein ernsthafter Rückgang des Blutflusses zu einer tubulären Hypoxie-Ischämie und einer akuten tubulären Nephropathie ("Schock-Niere"). Da ein Rückgang des Nierendurchflusses (er kann vorübergehend 50% überschreiten und kann doch als gemäßigt bezeichnet werden) so nicht mit unmittelbar lebensgefährlichen Folgen verbunden ist, ist verständlich, dass in den Fällen, in denen aus irgendeinem Grund (z. B. Muskularbeit, Herzinsuffizienz usw.) eine Umverteilung des Herzminutenvolumens notwendig wird, der Nierenkreislauf diesem Prozess leicht „zum Opfer fällt“, vor allem auch, weil von hier aus insgesamt bedeutende Blutmengen an andere Stellen umgeleitet werden kann. Die grundlegenden Kreislaufreflexe betreffen auch den Nierendurchfluss.

Darüber hinaus existiert auch ein Mechanismus, der die Stabilisierung des Nierenkreislaufs zum Ziel hat, genauer gesagt dessen Unabhängigkeit vom aktuellen Blutdruck, das ist die *Autoregulation* des renalen Kreislaufs (Abb. 5.3.). Dementsprechend sind bei einer Blutdruckzone von ca. 60-160 mm Hg der Nierenkreislauf und die Filtrationsfunktion (auch *in vitro*) unabhängig vom Blutdruck, allerdings kann das durch die genannten Reflexe *in vitro* modifiziert werden. Als Hintergrund ist vermutlich die Notwendigkeit einer Sicherung der Stabilität des intrarenalen (und Filtrations-) Druckes zu suchen.

Eine Verengung der Nierenarterien löst eine Absenkung des intrarenalen Drucks und die Aktivierung der pressorischen Mechanismen (RAAS) aus, dadurch normalisieren sich der intrarenale Druck und die Exkretionsfunktion der jeweiligen Niere. Im Falle einer Konstriktion der Vas afferens im Zusammenhang mit systemischen Kreislaufstörungen sinkt die Gewebedurchblutung, so wie auch im Falle einer schweren Hypotension. Die kongestive Niere (z. B. bei Herzinsuffizienz) kann durch eine Stagnationshypoxie eine tubuläre Funktionsstörung verursachen.

Da der Rückgang der arteriellen Nierendurchblutung nur in schweren Fällen eine Hypoxie im Nierengewebe verursacht, beeinflussen geringere Kreislaufveränderungen die Erythropoetinbildung kaum. Das hängt eher von der Zusammensetzung (Hypoxämie, Anämie) des durchfließenden Blutes ab. Eine Venenstauung kann allerdings eine Stagnationshypoxie verursachen, was ebenfalls zu einer gesteigerten Erythropoetinbildung führen kann.

2.6.4. DER SPLANCHNISCHE KREISLAUF

Der gemeinsame Kreislauf des Darmsystems, des Pankreas, der Leber und der Milz bildet ebenfalls einen wichtigen Teil des Herzminutenvolumens, in Ruhe beträgt die Perfusion etwa 1300-1400 ml/min, von denen 300-350 ml in die Arteria hepatica gelangen.

Um die normale Motilität, sowie die Funktion von Sekretion und Absorption sicher zu stellen, ist die ausreichende Sauerstoffversorgung des Darmsystems notwendig. Bei der Steigerung des Durchflusses im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme können neben den gastrointestinalen Peptidhormonen

(CCK, Sekretin, VIP, usw.) auch die in der Darmwand produzierten Kinine eine Rolle spielen. Eine Verminderung des Sauerstoffpartialdrucks und damit verbunden auch der lokale Adenosinspiegel können die intestinale Durchblutung ebenfalls steigern. Bei der nervlichen Regulierung erscheint die von Sympathikus verursachte Vasokonstriktion wichtig, die allerdings nicht nur auf der arteriellen Seite, sondern auch in den Gefäßen der V. mesenterica ausgesprochen stark ist.

Im Fall einer hypoxischen oder kongestiven Insuffizienz des intestinalen Kreislaufs wird auf Grund des typischen gegenströmenden Sauerstoffaustausches der Zotten als erstes die Absorption geschädigt (Abb. 2.20.) (die Spitzen der Zotten können leicht hypoxisch werden – dieser Teil hätte einen größeren Anteil an den Absorptionsprozessen.) Die Folge ist eine Malabsorption. Die Sekretion bleibt erhalten. Die Motilität ist eher gestiegen, aber später sinkt auch sie, es kommt zu einer Anfälligkeit für einen Subileus, zeitweise kann mit positiver Weber-Reaktion oder mit einem ausgesprochen blutigen Stuhl einhergehen. Im Falle einer Sklerose der Arteria coeliaca häufiger, aber im Falle einer chronischen Stauung kann es auf Grund der unzureichenden adaptiven Steigerung des Blutflusses nach der Nahrungsaufnahme zu Schmerzen in der Nabelgegend ("Angina abdominalis") kommen.

Pankreasischämie kann zur Freisetzung von proteolytischer Enzyme und zur Produktion pathologischer Peptide (z. B. MDF = myocardial depressing factor) führen.

Die Leber erhält außer aus der A. hepatica auch noch ca. 1000-1100 ml/min Blut aus dem System der V. portae. So erfolgt in den Verzweigungen der V. hepatica ein Rückfluss einer Blutmenge, die 30% des Herzminutenvolumens entspricht, was bedeutet, dass bereits kleine Veränderungen hier die Füllung des Herzens in bedeutender Weise beeinflussen können. Eine kongestive oder hypoxische Leber weicht morphologisch und funktionell (z. B. Detoxikation von MDF oder anderen Stoffen, intermediär Stoffwechsel) von einer normalen Leber ab. Das Absinken der arteriellen Durchblutung führt zu einer zentrilobulären Hypoxie. Im Falle einer Stauung ist die Bildung von Aszites an der Oberfläche der Leber charakteristisch.

Der splanchnische Kreislauf kann sehr stark eingeengt werden bzw. sich bei jeder Veränderung des systematischen Kreislaufs verlangsamen, die mit einer Abweichung von der Verteilung des Herzminutenvolumens einhergeht, sei es physiologisch bei Muskelarbeit oder pathologisch im Falle einer kardialen oder peripheren Kreislaufinsuffizienz. Ein extremes Beispiel ist, dass man vorübergehend eine positive Weber-Reaktion im Stuhl bei Marathonläufern gefunden hat, der jedoch lediglich als Folge der Belastung auftrat und beim Entspannen schnell wieder verschwunden ist; - eine ähnliche positive Weber-Reaktion könnte bei einem allgemein schlechten Kreislauf auch gefährlich werden.

2.6.5. KREISLAUF VON MUSKULATUR UND HAUT. SONSTIGE GEWEBE.

Die Perfusion der Skelettmuskulatur ist bei Muskelarbeit um Größenordnungen höher als im Ruhezustand. So ist eine Insuffizienz des Muskelkreislaufes nicht im Ruhezustand, sondern im Verlauf von Muskelarbeit auffällig und ist verantwortlich für die gut bekannte, häufig auftretende Muskelschwäche, die ein sehr typisches Symptom ist, unabhängig davon, was die Steigerung des Herzminutenvolumens und der Sauerstoffversorgung der Muskeln unmöglich macht. Eine schwere Störung des Muskelkreislaufes bedeutet nicht nur eine Limitierung der Muskelarbeit, sondern sie kann auch ohne besondere physische Belastung zur Hypoperfusion und Schwäche der

für die Erhaltung der orthostatischen Körperposition notwendigen Muskulatur, und zum Zusammenbruch des Patienten führen (z. B. als Symptom des akuten Vorwärtsversagens des Herzens bei einer Hitze-Dekompensation).

Der Kreislauf der Haut ist im Ruhezustand gering, so wie auch der Sauerstoffbedarf. Zu einer bedeutenden Steigerung der Hautdurchblutung (Hautvasodilatation) kommt es häufig während einer Temperaturregelung. Bei einer extremen Hitzeeinwirkung kann der Hautdurchfluss 5 – 6 Liter pro Minute überschreiten und damit 2/3 des aktuellen Herzminutenvolumens erreichen. Dabei erhöht sich auch der Blutgehalt der Haut. Das kann bei einem Absinken des venösen Rückflusses die Neigung zu einem orthostatischen Kollaps erhöhen. Sollte bei Hitze die Steigerung des Hautdurchflusses eingeschränkt sein, dann ist der Schutz gegen Hitze gestört, was eine Neigung zur Hyperthermie bedeutet – bei einer Herzinsuffizienz typisch ist die Neigung zum Hitzschlag. Andererseits kann bei einem Herzpatienten schon der beim Aufeinandertreffen der Kreislauf- und der Temperatur-Homöostase durch Wärme leicht erhöhte Hautblutfluss (Steigerung des Blutgehalts der Haut) eine akute kardiale Dekompensation auslösen (das Herzminutenvolumen müsste gesteigert werden, aber das Herz ist auf Grund der Füllungsstörung und der Kontraktionseinschränkungen dazu nicht in der Lage, gleichzeitig ist auch die Verteilung des Herzminutenvolumens pathologisch; - die Symptome des Vorwärtsversagens des Herzens dominieren). Der Ruhekreislauf der Haut kann auf Grund einer Arterienverengung, einer venösen Stauung oder einer kapillären Stagnation niedrig sein, ohne dass das an sich zu einer schweren hypoxischen Schädigung führen würde. Durch weitere lokale Einwirkungen, die den Kreislauf weiter einschränken, kann es jedoch leicht zu einer zirkumskripten lokalen Nekrose kommen, z. B. durch Druck zu einem Dekubitus, durch lokale Verletzungen und Kreislaufstörungen zu einem Unterschenkelgeschwür (Ulcus cruris). Die Sauerstoffversorgung des Gewebes kann auch durch eine Anämie, ein interstitiales Ödem oder eine Hypothyreose verschlechtert werden.

Eine extreme Steigerung der Hautdurchblutung kann eine, einem Shunt entsprechende, hyperdynamische Kreislaufstörung und die Belastung des Herzens verursachen (nicht nur bei Herzpatienten, s. auch Kreislaufinsuffizienzen mit hohem Herzminutenvolumen).

Die übrigen Gewebe verfügen kaum über Kreislaufspezifika. Überall ist ein gewisser Grad der Autoregulation des Kreislaufs charakteristisch: bei der primären Steigerung von Herzminutenvolumen/Blutdruck steigt zur Verhinderung einer Gewebhyperperfusion der lokale periphere Widerstand bzw. beim Anstieg des Durchflussbedarfes sinkt der periphere Widerstand. Diese Vorgänge können auch bei der Regulation des Blutdrucks eine Rolle spielen. Die Autoregulation ist außerordentlich wichtig bei der Regulierung des Gehirnkreislaufs und des renalen Kreislaufs.

2.6.6. DIE PATHOPHYSIOLOGIE DES PULMONALEN KREISLAUFS

Die Spezifika des kleinen Blutkreislaufs

- Pro Minute **strömt die gleiche Menge Blut wie im großen Blutkreislauf im kleinen Blutkreislauf**, allerdings ist die im kleinen Blutkreislauf **gespeicherte Blutmenge** wesentlich geringer als die des großen Blutkreislaufs (normalerweise ist es 6-9% der Gesamtblutmenge, im pathologischen Fall können es bis zu 20 % sein).

- Für die **Eigenversorgung der Lunge mit Sauerstoff** ist der dem großen Blutkreislauf entspringende Bronchialkreislauf verantwortlich. Sein Volumen ist im Vergleich zum kleinen Blutkreislauf ausgesprochen gering.
- Der **Druck des kleinen Blutkreislaufs** liegt bei **25/15 mm Hg** und ist damit wesentlich geringer als die ähnlichen Werte des großen Blutkreislaufs. Das mit dem Herzminutenvolumen des großen Blutkreislaufs identische Herzminutenvolumen bei wesentlich niedrigerem Perfusionsdruck (die Differenz zwischen dem arteriellen Mitteldruck des großen Blutkreislaufs und dem rechten Vorhofdruck beträgt: $100 - 0 = 100 \text{ mm Hg}$; die Differenz zwischen dem arteriellen Mitteldruck des kleinen Blutkreislaufs und dem linken Vorhofdruck beträgt: $20 - 0 = 20 \text{ mm Hg}$) setzt voraus, dass der Kreislaufwiderstand des kleinen Kreislaufs wesentlich geringer (etwa um ein Fünffaches) ist und die Arteriolen wesentlich dehnbarer sind. Der Widerstand im kleinen Blutkreislauf kann also nicht mit einem einzelnen Gefäßabschnitt in Verbindung gebracht werden, wie z. B. der totale periphere Gefäßwiderstand des großen Blutkreislaufs (TPR) mit den Arteriolen. Im kleinen Blutkreislauf können eine *arterielle/arterioläre* Vasokonstriktion, eine *venöse* Stauung oder die Verminderung des Gesamtquerschnitts der *Kapillaren* gleichermaßen zu einer Hypertonie des kleinen Blutkreislaufs führen, bei der die Proportion der Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks das bei einer systemischen Hypertonie zu beobachtende Maß weit übersteigt.
- Die **Kontaktzeit** von Blut und alveolärer Luft beträgt im Ruhezustand **0,7-0,8 s**, während einer Arbeitsverrichtung liegt sie auf Grund der beschleunigten Strömung bei etwa **0,3 s** (das reicht normalerweise noch für die Diffusion).

Die Regulation des kleinen Blutkreislaufs

- Eine **Hypoxie** verursacht im Gegensatz zum großen Blutkreislauf (!) **im pulmonalen Blutkreislauf eine Vasokonstriktion**. (Hier bedeutet Hypoxie vor allem eine Verminderung der alveolären Sauerstofftension.) Ein Vorteil ist, dass dieser Mechanismus im Falle einer regionalen Bronchusverengung und einer konsekutiven alveolären Hypoventilation das Blut in die gut ventilierenden Lungenregionen leitet, und in Richtung eines Ausgleichs des V/Q-Missverhältnisses wirkt (s. Kapitel Atmung). Die Kompensation ist im Falle des CO₂ im Allgemeinen erfolgreich, die Aufnahme von O₂ dagegen kann wegen der auch sonst maximalen Sättigung des Hb nicht gesteigert werden. Der Nachteil ist, dass die allgemeine alveoläre Hypoventilation in chronischen Fällen eine generelle Vasokonstriktion und auf lange Zeit eine pulmonale Hypertonie verursacht.
- Die Wirkung der sympathischen/parasympathischen Innervation im kleinen Blutkreislauf ist gering. Die humoralen Faktoren spielen allerdings eine größere Rolle. Die zirkulierenden Katecholamine verengen die pulmonalen Venen und steigern damit die Füllung der linken Herzhälfte. Die parasympathische Wirkung verursacht eine Vasodilatation.
- Die im großen Blutkreislauf als klassische Vasodilatative geltenden **Serotonin** und **Histamin** und **einige Vertreter der Prostaglandine** haben im **kleinen Blutkreislauf eine gefäßverengende Wirkung**.
- Die Strömung des kleinen Blutkreislaufs wird auch von der **Körperposition** beeinflusst (in orthostatischer Körperposition staut die Lunge weniger, in horizontaler Körperposition mehr), sowie von den durch **das Ein- und Ausatmen entstehenden Druckverhältnissen**. Beim Einatmen steigert der negative intrathorakale Druck den Lungenkreislauf, beim Ausatmen sinkt die Lungenperfusion.

Die Ätiologie des pulmonalen Hypertension (primär oder sekundär)

Primäre pulmonale Hypertension:

Die Ursache für die vererbare pulmonale fibromuskuläre Hyperplasie ist unbekannt. Es ist eine seltene Krankheit. Zwar ist dieses Krankheitsbild im Allgemeinen als eine Erkrankung bekannt, die vor allem bei jungen Frauen auftritt, sie kann jedoch in jedem Lebensalter auftreten. Am häufigsten bildet sie sich während dem 30. und 40. Lebensjahr aus. Das Verhältnis Männer : Frauen beträgt 1,1,7. Bei einem bisher gesunden Menschen ist **eine ohne jeden ersichtlichen Grund auftretende Dyspnoe** das erste Anzeichen, dieses Symptom weist aber bereits auf eine fortgeschrittene Erkrankung hin. Die durchschnittliche Überlebenszeit von der Diagnose an liegt bei 2 – 3 Jahren. Todesursache ist eine Insuffizienz der rechten Kammer. Es

gibt keine wirklich wirksame Behandlung. Man versucht es durch eine Verminderung der körperlichen Aktivität, durch Ca-Kanal-Blocker, andere Vasodilatoren oder Diuretika, aber die gleichzeitig eintretende konsekutive Absenkung des Drucks im großen Blutkreislauf setzt dieser Behandlung Grenzen. Eine neue Versuchsmethode ist die Inhalation von PGI₂ oder NO. Nach einer seltenen und teuren Lungentransplantation tritt die Krankheit nicht wieder auf.

Sekundäre pulmonale Hypertension:

Die Entstehung der sekundären pulmonalen Hypertension kann auf drei pathophysiologische Mechanismen zurückgeführt werden:

Vasokonstriktiv

- chronische, diffuse alveoläre Hypoxien
 - große Höhe über NN
 - Schlafapnoesyndrom und alle anderen sonstigen, sehr häufigen Typen der alveolären Hypoventilationen (z. B. COPD, restriktive Störungen)
 - V/Q-Missverhältnis
- Sonstige arterielle Verengungen
 - Einatmen toxischer Gase (Chlorgas, Senfgas)
 - Vaskulitis
 - pulmonale Arterienstenose
 - Eisenmenger-Syndrom (Ductus Botalli persistens, Links-Rechts Shunt)

Thromboembolisch

- Verminderung des kapillären Querschnitts
 - Emphysem (interalveoläre Septi/Zerstörung der Kapillaren, Blasenbildung)
 - Lungenfibrosen (TBC, Silikose, Sarkoidose, autoimmune Alveolitis, progressive systemische Sklerose, Nachwirkungen einer Gramoxonvergiftung).
 - Mikroembolisation (z. B. Nachwirkungen von ARDS, DIC)

Venookklusiv

- Insuffizienz der linken Herzhälfte (backward failure – Lungenvenenstauung – der pulmonale Widerstand steigt).

In einigen Fällen entsteht die sekundäre pulmonale Hypertonie durch einen kombinierten Pathomechanismus. So etwas kam z. B. durch die Wirkung von daher inzwischen aus dem Handel genommenen Schlankheitsmitteln vor (Kombinationen von Fenmetracin – Gracidin, oder Fenfluramine + Phentermine Kombination– Fen-Phen). Auch die Einnahme einiger Appetitzügler, der Serotoninagonisten, kann ebenfalls zu einer Hypertension im kleinen Blutkreislauf führen. Unter dem Gesichtspunkt ihrer Folgen betrachtet können die Ursachen in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden und zwar je nachdem, ob sie eine pulmonale Stauung/ein Ödem hervorrufen können:

1. Präkapillär

Der pulmonale Verschlußdruck (wedge pressure, wird mit dem Swan-Ganzman-Katheter gemessen s. MODS) ist normal (5-12 mm Hg). Es gibt keine Lungenstauung und es entwickelt sich kein Lungenödem. Hierher gehören die beiden ersten Gruppen der Pathomechanismen (vasokonstriktiv und thromboembolisch)

2. Postkapillär

der pulmonale Verschlußdruck (wedge pressure) ist erhöht (>24 mm Hg). Es besteht die Gefahr eines Lungenödems. Hierher gehört die dritte Gruppe der Pathomechanismen (venookklusiv).

Die Folgen einer pulmonalen Hypertension

1. Die Arbeit der rechten Kammer steigt. Da die Muskelmasse der rechten Kammer wesentlich geringer ist als die der linken Kammer, dilatiert sie wesentlich schneller und wird insuffizient (*Cor pulmonale chronicum*). Im Verlauf dieses Prozesses vergrößert sich auch der rechte Vorhof, P pulmonale tritt im EKG auf. Akut kann sich auch der Druck im kleinen Kreislauf erhöhen, z. B. bei einer pulmonalen Embolie, das bezeichnet man als *Cor pulmonale acutum* und es gehört nicht zur Behandlung der pulmonalen Hypertonien.
2. Die Funktion der Kammern ist interdependent. Das Vorwärtsversagen der rechten Kammer beschränkt die Füllung der linken Kammer. Die Hypertrophie der rechten Kammer wölbt das Septum in die Höhlung der linken Kammer und erschwert damit deren Füllung. Daher muss man im Verlauf der Zeit mit einer Insuffizienz beider Herzhälften rechnen.
3. Die durch den erhöhten Druck verursachte Gefäßschädigung, die Verletzung der Intima, kann auch zu einer Atherosklerose im pulmonalen Gefäßsystem führen, was im Übrigen nicht gerade typisch ist.