

Drohender Myokardinfarkt: Normalisierung der Ventrikelfunktion nach intrakoronarer Streptokinase-Applikation

E. Girth und F. Praetorius

Die Kasuistik eines Patienten mit therapieresistenter Angina pectoris legt die Annahme nahe, daß ein drohender Myokardinfarkt durch intrakoronare Streptokinase-Applikation verhindert werden kann. Bei dem Patienten fand sich eine isolierte 95%ige Stenose des Ramus interventricularis anterior, klinische Anzeichen - zunehmende Ruhe-Angina und ST-Hebungen an der Vorderwand- deuteten auf einen nahen Infarkt hin. Nach der Streptokinase-Behandlung ging die Stenose von inzwischen 99% auf etwa den anfänglichen Wert zurück. Die Ventrikelfunktion, gemessen an der Auswurf-fraktion, besserte sich von 48 auf 68%.

Bei der Behandlung des frischen Myokardinfarktes mit hochgereinigter Streptokinase wurde bereits 1963/64 in Einzelfällen [6, 8], 1966 in einer ersten multizentrischen Studie [9] das gehäufte Auftreten von "rudimentären" statt transmuralen Infarkten beobachtet. In späteren multizentrischen Studien [11] wurden nur elektrokardiographisch gesicherte transmurale Infarkte untersucht [3].

Ausgehend von der erfolgreichen Behandlung proximaler Stenosen mittels transluminärer Katheterdilatation [4] wurde nach Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes durch einen Führungsdraht erstmals eine intrakoronare Streptokinasebehandlung durchgeführt und koronarangiographisch kontrolliert [13]. Bei einem am Stadtkrankenhaus Offenbach präoperativ untersuchten Patienten mit 95%iger Stenose des Ramus interventricularis anterior (RIA) bei instabiler Angina pectoris kam es zehn Tage vor dem festgesetzten Operationstermin zu schwerer Angina pectoris und dem elektrokardiographischen Bild eines intramuralen Vorderwandinfarktes.

Anamnese: Der 61jährige Patient hatte seit Januar 1979 eine belastungs- und kälteabhängige Angina pectoris, die Anfang Oktober 1979 unter dem Bild einer instabilen Angina pectoris zur stationären Aufnahme führte. EKG und Enzyme ergaben keinen Anhalt für einen durchgemachten Myokardinfarkt. Als Risikofaktoren bestanden eine Hyperlipidämie und seit zehn Jahren eine Hypertonie. Die Behandlung mit 240 mg Propranolol, durchschnittlich 70 mg Isosorbiddinitrat (ISDN) und 10 mg Diazepam täglich milderte lediglich den Schweregrad und die Häufigkeit der Angina pectoris. Deshalb wurde am 7. 11. 1979 mit der Technik von Sones eine Koronarangiographie durchgeführt, die eine koronare Eingefäßerkrankung mit 95%iger Stenose des RIA der linken Kranzarterie im mittleren Drittel bei normaler Gesamtfunktion des linken Ventrikels ergab (EF 73%, ESVI 14,9 ml/m²; EDVI 57,1

ml/m²)¹. Ein Operationstermin konnte erst für den 30. 11. 1979 vereinbart werden, da das mit dem Offenbacher Stadtkrankenhaus zusammenarbeitende herzchirurgische Zentrum durch mehrere Notfalloperationen überlastet war. Der Patient wurde bei schweren Angina-pectoris-Anfällen elektrokardiographisch und enzymatisch kontrolliert.

Am 19. 11. 1979 um 4 Uhr und nochmals um 10 Uhr trat ein schwerer Angina-pectoris-Anfall in Ruhe auf, der mit 0,4 mg Nitroglyzerin sofort behoben werden konnte. Das um 12.30 Uhr bei Beschwerdefreiheit geschriebene EKG (Abb. 5) zeigte erstmals eine ST-Hebung in VI bis V3 und terminal negative T-Wellen in V2 bis V5 und aVF. - SGOT, SGPT und CK lagen im Normbereich.

Akut-Koronarangiographie

Nach Aufklärung des Patienten über den experimentellen Charakter der Intervention und Anlegen einer i. v. Infusion mit ISDN 2 mg/Std wurde 1 Std später die Akut-Koronarangiographie begonnen.

Die Lävokardiographie in RAO zeigte eine ausgeprägte Hypokinese des anterobasalen und anterolateralen Segmentes (ESVI 49,4 ml/m², EDVI 96,7 ml/m², EF 48%; Drucke: LV 170/8, LVEDP 12 mmHg, Ao 165/85/115 mmHg) (Abb. 1).

Die Angiographie der linken Kranzarterie mit einem 7 F-4-Judkins-Katheter in RAO- und LAO-Projektion zeigte eine subtotale Stenose nach dem ersten Diagonalast mit leichter Füllungsverzögerung der Peripherie (Abb. 2).

¹Abkürzungen: EF Ejektionsfraktion, ESVI Endsystolischer Volumenindex, EDVI Enddiastolischer Volumenindex, LV Linksventrikulärer Druck, LVEDP Linksventrikulärer enddiastolischer Druck, Ao Aortendruck, RAO Right anterior oblique, 1. schräger Durchmesser, LAO Left anterior oblique, 2. schräger Durchmesser

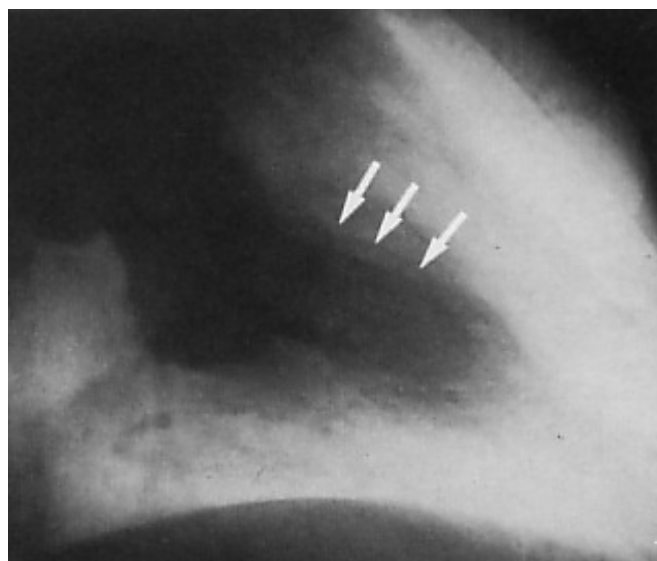
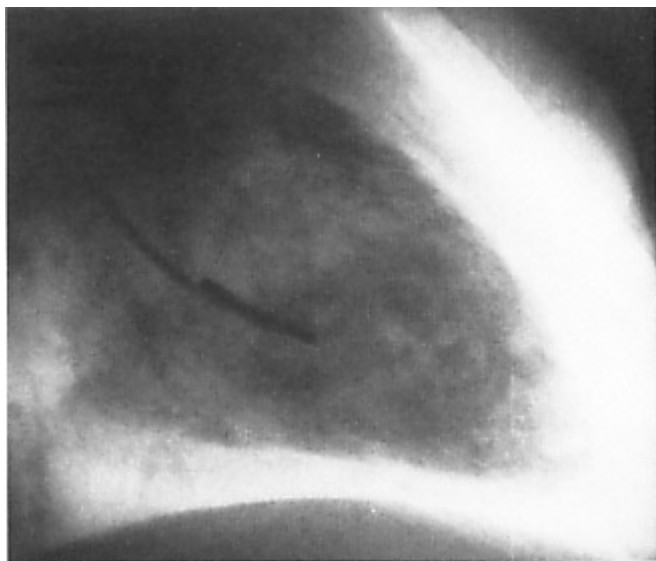


Abb. 1. Linker Ventrikel in RAO enddiastolisch (links) und end-systolisch (rechts) vor Streptokinase-Applikation. Hypokinese der anterobasalen und anterolateralen Segmente (Pfeile)

Die Injektionen wurden von starker Angina pectoris begleitet, die auch nach zusätzlicher Gabe von 0,4 mg Nitroglyzerin knapp 10 min anhielt. Danach wurde der Versuch unternommen, mit einem 0,38 mm dicken Angiographieführungsdraht die Stenose zu erweitern, die jedoch nicht erreicht werden konnte.

Nach einer weiteren Darstellung der linken Kranzarterie in RAO, die unveränderte Verhältnisse zeigte, wurden 20000 Einheiten Streptokinase² in 8 ml 0,9%iger NaCl-Lösung innerhalb 1 min von Hand über den liegenden Judkins-Katheter intrakoronar injiziert und im folgenden 120 000 Einheiten Streptokinase mittels Perfusor in 50 min infundiert. Die Streptokinaseapplikation wurde beschwerdefrei toleriert. Auch die folgenden Darstellungen der linken Kranzarterie in LAO und RAO wurden nur von leichtem, wenige Sekunden anhaltendem retrosternalen Druckgefühl

²Streptase®, Behringwerke Marburg/Lahn

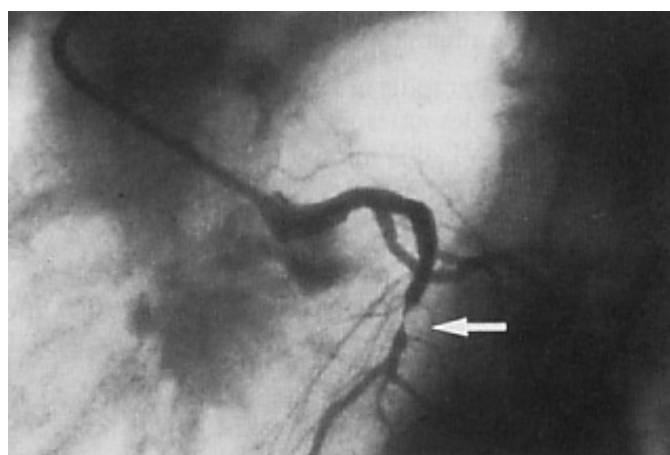


Abb. 2. Linke Kranzarterie in LAO vor Streptokinase-Applikation. Subtotale Stenose des R. interventricularis anterior im mittleren Drittel (Pfeil)

begleitet. Sie zeigten eine sehr geringe Erweiterung des stenosierten Segments auf die Größenordnung der Voruntersuchung (Abb. 3).. Im anschließenden Lävokardiogramm (Abb. 4) war die Vorderwandhypokinese nicht mehr nachweisbar. Es bestanden lediglich eine anterolaterale, frühdiastolische Relaxation und eine geringe, lokalisierte Hypokinese am Übergang zum apikalen Segment. Die Gesamtfunktion war normalisiert, die Ejektionsfraktion auf 68% angestiegen (ESVI 22,5 ml/m², EDVI 72,4 ml/m²; LV 165/5, LVEDP 9, Ao 160/75/110 mm Hg). Die Untersuchung wurde ohne Komplikationen nach 1 Std 35 min beendet, eine i.v. Heparin-Infusion mit 1000 Einheiten/Std angeschlossen und ein Druckverband in typischer Weise über der Punktionsstelle angelegt.

Angina-pectoris-Anfälle reduziert

Klinischer Verlauf nach der Streptokinaseapplikation:
Der Patient blieb unter der i. v. Isosorbiddinitrat-Infusion

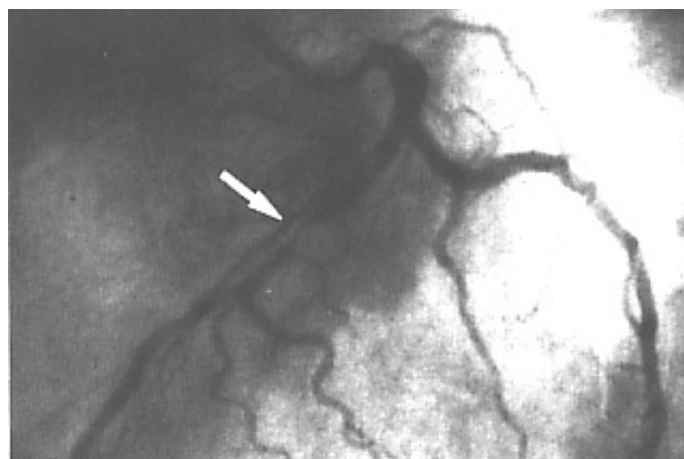


Abb. 3. Linke Kranzarterie in LAO nach intrakoronarer Streptokinase-Therapie. Stenose des RIA zwischen 95 und 99% (Pfeil)

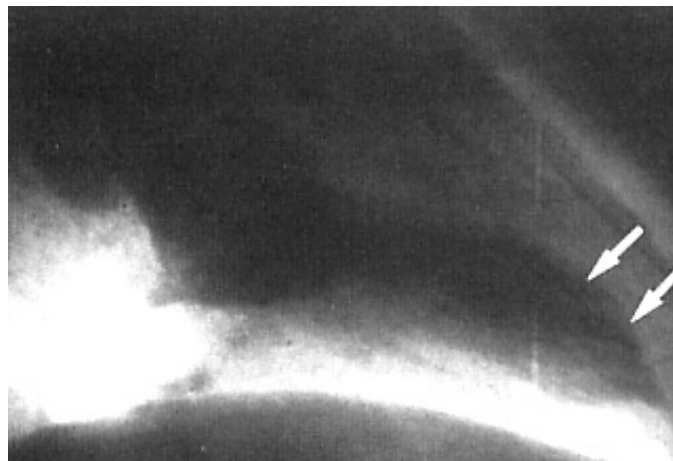


Abb. 4. Linker Ventrikel enddiastolisch (links) und endsystolisch rechts) in RAO nach intrakoronarer Streptokinase-Therapie. Rest-Hypokinese am Übergang zum apikalen Segment (Pfeile). Normale Kontraktion anterobasal und anterolateral

beschwerdefrei, nach 2 Std wurde auf die vorherige graue Medikation mit Propranolol und ISDN umgestellt. In den folgenden Tagen traten wiederholt leichte bis mittelschwere Angina-pectoris-Anfälle auf, die jeweils mit 1 Tabl. ISDN 5 mg sublingual sofort beherrscht wurden.

Das eine Stunde nach der Behandlung geschriebene EKG zeigte bei unveränderter ST-Hebung einen Rückgang der terminal negativen T-Wellen, die in V4 bis V5 nicht mehr nachweisbar waren (Abb. 5). Am folgenden Morgen war das EKG unauffällig, an den folgenden Tagen blieb lediglich in aVL ein flaches, terminal-negatives T bestehen. Die infarkttypischen Serumenzyme blieben im Normbereich. Unmittelbar nach der Behandlung mit Streptokinase sank der Fibrinogenspiegel (vorher 625 mg%) auf 44 mg% und stieg innerhalb 48 Std kontinuierlich bis zu Normwerten an (44-92210-325 mg%).

Am 30. 11. 1979 wurde in der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Frankfurt/ M. (Prof. Dr. Satter) die geplante aortokoronare Bypass-Operation (Single-Bypass auf den RIA) durchgeführt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Transmuraler Infarkt verhindert

Diskussion: Bei dem 61jährigen Patienten gelang es, durch die intrakoronare Streptokinase-Infusion die Entwicklung eines transmuralen Infarktes zu verhindern, angiographisch konnte vor allem eine erhebliche Verbesserung der Ventrikel funktion nachgewiesen werden. Die erkennbare geringe Erweiterung des stenotischen RIA-Segments erscheint nicht signifikant.

Die Behandlung des akuten transmuralen Myokardinfarktes mit Streptokinase ist seit der Veröffentlichung der Ergebnisse einer streng randomisierten Europastudie 1979 erneut Gegenstand der Diskussion [3]. Bei systemischer Behandlung mit Streptokinase über 24 Std wurde eine signifikante

Senkung der Letalität (15,6% gegenüber 30,6%) bei medium-risk-Gruppen sowie eine Senkung der pulmonal-arteriellen Drucke nachgewiesen. Über die systemische Streptokinase-Behandlung der instabilen Angina pectoris liegt lediglich eine kleine, kontrollierte Studie vor [7]. 1979 wurde über die erfolgreiche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes durch transluminale Rekanalisation und intrakoronare Streptokinase-Applikation bei einem akuten Anteroseptalinfarkt berichtet [12]. Die Ventrikel funktion wurde erst nach der sich anschließenden aortokoronaren Bypass-Operation untersucht.

Bei dem in Offenbach behandelten Patienten steht die eindrucksvolle Besserung der Ventrikel funktion unmittelbar nach Infusion der Streptokinase (Zunahme der Ejektionsfraktion von 48 auf 68%) im Vordergrund. Gegen die Annahme eines Koronarspasmus als Ursache der ausgeprägten Ventrikel funktionsstörung bei normalen Serumenzymen sprechen die unter konstanter Nitrat-Infusion erhobenen angiographischen Befunde, die Vorgeschichte mit typischer Belastungs-Angina und die mehrfach dokumentierten elektrokardiographischen Normalbefunde im Anfall. Die Bezeichnung des klinischen und elektrokardiographischen Bildes des Patienten als drohender Infarkt erscheint daher berechtigt.

Thrombolyse oder Fibrinolyse?

Die verschiedenen in der Literatur diskutierten und experimentell belegten Wirkmöglichkeiten der Streptokinase lassen eine eindeutige Erklärung des Erfolges nicht zu. Eine Erweiterung des betroffenen Gefäßabschnittes durch Thrombolyse ist in Analogie zu der beobachteten Erweiterung peripherer arterieller Stenosen [51] möglich. Bei der dokumentierten geringen Erweiterung des stenotierten Abschnittes ist eine solche Deutung zumindest nicht auszuschließen. Andererseits wurde bereits 1959 in Tierversuchen auf die Bedeutung der Lyse von Fibrin und kleinen Thromben im Randgebiet

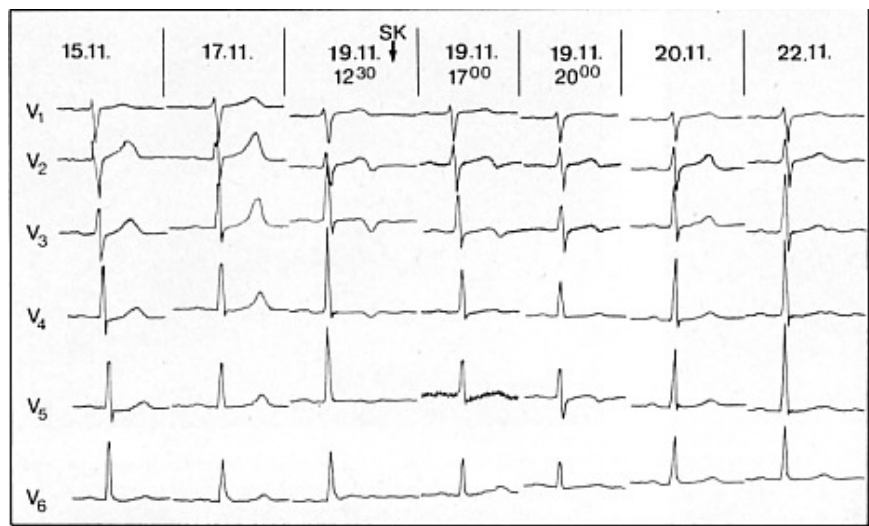


Abb. 5. Elektrokardiographischer Verlauf (VI bis V6) in den Tagen vor und nach der Intervention mit intrakoronarer Streptokinase (SK)

von Infarkten hingewiesen [14]. Ein Zusammenhang solcher Effekte mit dem Phänomen des steilen Anstieges der Serumenzyme nach Fibrinolyse bei transmuralen Infarkt wurde von uns 1973 postuliert [10]. Schließlich kann die Senkung der Viskosität infolge des deutlichen Abfalls des Fibrinogens zu einer Verbesserung der Gewebsperfusion und einer Verringerung des peripheren Widerstandes führen, ebenso zu einer Zunahme der Reynold-Zahl und damit einer Erhöhung der turbulenten Strömung, die bei fehlender laminarer Strömung in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen die Bedingungen der Kollateraldurchblutung fördert [1, 2]. Für diesen Mechanismus sprechen die über mehrere Stunden gemessenen niedrigen Fibrinogenspiegel.

Die notfallmäßig im akuten Infarktstadium durchgeführte Koronarangiographie ist unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen mit keinem wesentlich höheren Risiko als die elektive Koronarangiographie belastet [13]. Aufgrund des hohen lokalen Blutungsrisikos erscheint jedoch im Anschluß an eine Koronarangiographie - unabhängig von der Technik - eine systemische Behandlung mit Streptokinase nach unserer Auffassung kontraindiziert. Differentialtherapeutisch kommen in dieser Situation deshalb neben der akuten Bypass-Operation nur kathetermechanische Eingriffe und/oder die lokale Streptokinase-Applikation in niedriger Dosierung in Frage. Bei dem Patienten in Offenbach war die Lokalisation der subtotalen Stenose Anlaß für die Wahl der lokalen medikamentösen Behandlungsart.

Indikation noch sehr eingeschränkt

Eine Empfehlung zur allgemeinen Anwendung der intrakoronaren Streptokinasebehandlung bei drohendem oder bereits eingetretenem Myokardinfarkt kann auch koronarangiographisch erfahrenen Zentren zur Zeit nicht

gegeben werden. Rückschlüsse von den dokumentierten statistischen Erfolgen der systemischen Fibrinolyse auf die lokale Behandlung sind nach Auffassung der Autoren dieses Beitrages nicht möglich. Dies gilt insbesondere für den drohenden Infarkt bzw. die instabile Angina, da hier auch bei systemischer Behandlung zu wenig Erfahrungen vorliegen [7]. Bei Patienten mit bekannten hochgradigen Stenosen vor revaskularisierbaren Arealen kann das in Offenbach gewählte Vorgehen derzeit diskutiert werden, wenn bei drohendem Myokardinfarkt eine sofortige Bypass-Operation technisch oder organisatorisch nicht möglich ist.

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. E. Girth
 Dr. med. F. Praetorius
 Medizinische Klinik I
 Stadtkrankenhaus
 Starkenburgring 66
 6050 Offenbach

Abstract

Impending myocardial infarction: normalization of the ventricular function after intracoronary application of streptokinase

The case of a patient suffering from therapy-resistant angina pectoris allows to assume that impending myocardial infarction may be prevented by intracoronary streptokinase application. An isolated 95% genesis of the ramus interventricularis anterior was found in this patient. Clinical signs - increasing angina at rest and ST-elevations at the anterior wall - were indicative of an imminent infarction. Upon performed streptokinase treatment genesis decreased from 99% to the initial value. The ventricular functionless judged by the ejection fraction, improved from 48 to 68%.

Literatur

- [1] Cutler, S. S., B. Burbank: J. thor. cardiovasc. surg. 56: 558 (1968). - [2] Ehrly, A.M.: *Rheological changes* due to fibrinolytic therapy. Hemodilution: Theoretical basis and clinical application. Karger, Basel, 1972, p. 289. - [3] European Cooperative Study Group for Streptokinase Treatment in Acute Myocardial Infarction: New Engl. J. Med. 301: 797 und 836 (1979). - [4] Grüntzig, A., et al.: Circulation 55/56, Suppl. HP 84 (1977). - [5] Heinrich, F. (Hrsg.): Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Die Med. Verlagsges., Marburg 1975. - [6] Körtge, P., F. Praetorius: Sangre 9: 235 (1964).
- [7] Lawrence, M. B., et al.: Fibrinolytic therapy in unstable Angina: A controlled trial. 7th European Congress of Cardiology 1976. - [8] Poliwoda, H., R. Schröder, F. Heckner: Dtsch. med. Wschr. 88: 218 (1963).- [9] Poliwoda, H., et al.: Dtsch. med. Wschr. 91: 978 (1966). - [10] Praetorius, F., et al.: Klin. Wschr. 51: 397 (1973). - [11] Praetorius, F.: *Fibrinolytische Therapie des akuten Myokardinfarkts*. Gegenwärtiger Stand der kritischen Diskussion. Int. Intensiv. Med. Kongr. Ljubljana 1976. - [12] Rentrop, P., et al.: Dtsch. med. Wschr. 104: 1438 (1979). - [13] Rentrop, P., et al.: Dtsch. med. Wschr. 104: 1401 (1979). - [14] Ruegsegger, P., et al: Circulation 19: 7 (1959).