

T. F. Lüscher^a, L. Altwegg^a, F. H. Messerli^b

^a HerzkreislaufZentrum,
Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Division of Cardiology,
St. Lukes Roosevelt Medical Center,
New York, USA

Der Herzinfarkt: Vom Schicksal zur Krankheit

Von Goethes Tod zu Eisenhower und zur Gegenwart

Stickfluss des Dichters

Am Anfang gab es nicht einmal das Wort. Als der Dichterstürm und Troubadour des Herzens Johann Wolfgang von Goethe 1832 starb, sah sein Leibarzt verzweifelt dem Geschehen zu, er kannte weder die Ursache seines Leidens noch hatte er Mittel zur Behandlung zur Hand (Abb. 1). Bereits im Frühjahr 1823, im Alter von 74 Jahren, litt Goethe unter qualvollen Brustschmerzen, die er «als Hindernis zu leben und zu sterben» erlebte. Neun Tage und Nächte verbrachte der Dichter, zunächst unter Schmerzen, dann mit Atemnot und Husten, fast ununterbrochen im Lehnstuhl sitzend. Seinen Ärzten traute er mit Recht nicht viel zu und schalt sie: «Ihr seid zu furchtsam mit Euren Mitteln, ihr schont mich zu sehr! Wenn man einen Kranken vor sich hat, wie ich es bin, so muss man ein wenig napoleonisch mit ihm zu Werke gehen!» Wie wahr – ausser Empathie, Arnika und Aderlass hatten die Ärzte seiner Zeit nicht viel zu bieten [1]. Sie verstanden weder die Krankheit noch kannten sie ein Kraut, das gegen diese Beschwerden gewachsen gewesen wäre. Goethe ahnte wohl, dass eines Tages napoleonisch zu Werke ge-

gangen würde, das Problem bei der Wurzel zu packen wie es die Wiedereröffnung der Herzkranzgefäße mit modernen Ballon-Kathetern heute erlaubt. Doch Goethe überstand die Gefahr – nicht wegen seiner Ärzte. Neun Jahre später am 23. März 1832 meldete sich die Krankheit zurück: Was in der Todesanzeige im Geiste seiner Zeit als «Stickfluss infolge eines nervös gewordenen Katarrhalfiebers» bezeichnet wurde, war die letzte Offenbarung seiner koronaren Herzkrankheit: Nach einer schrecklichen Nacht liess der sterbende Goethe nach seinem Arzt rufen. Als Doktor Vogel eintraf, fand er den Dichterstürm in jämmerlichem Zustande vor:

«Der Schmerz, welcher sich mehr und mehr auf der Brust festsetzte, presste dem Gelfolterten bald Stöhnen, bald lautes Geschrei aus. (...) Der ganze, eiskalte Körper triefte vor Schweiss, den ungemein häufigen, schnellen und härtlichen Puls konnte man kaum fühlen. (...) Dann und wann lies sich ein leises Rasseln in der Brust vernehmen, das sich nach einer vorübergehenden Besserung in lauterer Röcheln verwandelte.»

Kein Zweifel, Goethe starb den Herztod: Angina pectoris, kalter Schweiss, Blutdruckabfall mit kalten Gliedern, Zentralisierung des Kreislaufs, schnelle Rhythmusstörungen der Herzkammer, wie dem Infarkt eigen, und schliesslich Herzversagen mit Lungenstauung und erstickender Atemnot sind die klassischen Beschwerden des im Kreislaufversagen Sterbenden. Machtlos sah sein Leibarzt zu – er kannte weder Ursachen noch Mittel, um ihm zu helfen [2].

Abbildung 1

Johann Wolfgang von Goethe (1749–1832), der Meisterdichter der deutschen Literatur, ein Jahr vor seinem Tod. Im Hintergrund Carl Vogel (1798–1864), Goethes Arzt und seit 1826 Hofmedicus Weimars. Modifiziert nach [2].



Korrespondenz:
Prof. Thomas F. Lüscher
Abteilungsleiter Kardiologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
Schweiz
E-Mail: cardiottf@gmx.ch

Infarkt des Präsidenten

Als Dwight D. Eisenhower, der Sieger des Zweiten Weltkrieges, als Präsident der USA 1955 einen Herzinfarkt erlitt, hatte man das Krankheitsbild zwischenzeitlich kennengelernt. In der Tat hatten die englischen Kliniker des 19. Jahrhunderts um Jenner und Hunter verkalkte Herzkranzgefäße mit dem plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht und die Entwicklung der Elektrokardiographie durch Einthoven anfangs des 20. Jahrhunderts hatte auch die Möglichkeit mit sich gebracht, akute Ischämien zu diagnostizieren.

Im Falle von Dwight D. Eisenhower begannen die Beschwerden während des Golfspiels im Cherry Hills Country Club in Denver, Colorado, am 23. September 1955, als erstmals der Präsident über Beschwerden klagte, welche er selbst mit einer Verdauungsstörung in Zusammenhang brachte. Er begab sich darauf ins Haus seiner Schwiegermutter, wo er mit seinem persönlichen Arzt, Dr. Howard Snyder, dinierte. Seine Vorliebe für's kräftige Essen war bekannt. So hatte er am Tag seines Infarktes zum Frühstück Wurst, Schinken, Pilze und Hot Cakes zu sich genommen, zum Lunch in amerikanischer Tradition einen Hamburger mit Zwiebeln und zum erwähnten Abendessen grilliertes Lamm mit Kartoffeln. Auch Dr. Snyder, als Arzt auf dem Stand der Medizin seiner Zeit, erkannte das Problem nicht und diagnostizierte ein gastrointestinales Problem – wir dürfen aufgrund der Schilderungen annehmen, dass er wahrscheinlich einen akuten inferioren Myokardinfarkt erlitt, welcher auch heute noch gelegentlich diagnostische Probleme aufwirft. Entsprechend wartete er lange, ja allzu lange, bevor er den Präsidenten hospitalisierte. Um zwei Uhr nachts rief Mammie Eisenhower Dr. Snyder ins Weisse Haus, aber er konnte sich erst spät morgens dazu entschliessen, den Präsidenten ins Spital einzuliefern.

Hilflosigkeit der Experten

Einmal im Spital holte man die besten Herzspezialisten des Landes, so den berühmten Kardiologieprofessor Paul Dudley White vom Massachusetts General Hospital der Harvard University, ans Bett des Präsidenten; sie kannten inzwischen die Erkrankung, stellten aufgrund der EKG-Veränderungen die Diagnose; doch auch sie hatten nichts zur Hand, und verordneten nur strikte Betruhe während sechs Wochen, später setzte man den

Präsidenten in den Rollstuhl (Abb. 2) – das eine wie das andere war unwirksam oder falsch. Auch konnten sie den zweiten Infarkt des Präsidenten nicht verhindern; sie kannten weder Aspirin noch standen Blutdruckmittel oder Cholesterin-Senker zur Verfügung. Immerhin, beim dritten liess sich Eisenhowers Leben trotz Auftreten des gefürchteten Kammerflimmerns mittels der inzwischen von Bernard Lown 1962 eingeführten Defibrillation retten. Wie für die Zeit typisch wurde Eisenhower bei allen seinen Infarkten langfristig hospitalisiert. So liess man ihn bei seinem ersten Herzinfarkt erst nach 14 Tagen eines seiner Kabinettsmitglieder sehen, und erst nach einem Monat war es ihm erlaubt, für einige Stunden in einem Stuhl sitzend zu verbringen. Eine wirkliche Mobilisation erfolgte erst eineinhalb Monate nach dem Ereignis.



Abbildung 2

Dwight D. Eisenhower (1890–1969), Sieger des zweiten Weltkriegs und Präsident der Vereinigten Staaten 1952–1960 (rechts) mit seinem Arzt, dem zu dieser Zeit führenden amerikanischen Kardiologen Dr. Paul Dudley White (1866–1973, links) aus Boston (modifiziert nach *N Engl J Med* 1998;338:1703–4).

Vom Schicksal zur Krankheit

Die Krankengeschichte von Eisenhower, welche knapp 50 Jahre zurückliegt, dokumentiert die enormen Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung des akuten Myokardinfarktes. Während zu Eisenhowers Zeit praktisch nichts zur Verfügung stand, kamen seither Aspirin, Betablocker und schliesslich Thrombolytika hinzu. Die Wirksamkeit von Aspirin und Streptokinase wurde allerdings erst in der ISIS-2-Studie [3] belegt (Abb. 3). Die 1980er Jahre standen daher im Zeichen der Einführung der Thrombolyse, zunächst mit Aspirin und Streptokinase, später mit Gewebepelminogen-Aktivator und seinen Derivaten (Tab. 1) [4]. Die akute Intervention mit Ballon-

Abbildung 3

International Study on Infarct Survival-2-Studie (ISIS-2). Dargestellt ist die Wirkung von Streptokinase und/oder Aspirin bei Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt oder neu aufgetretenem Linkschenkelblock. Deutlich sichtbar ist die additive Mortalitätsreduktion durch beide Substanzen. Modifiziert nach [3].

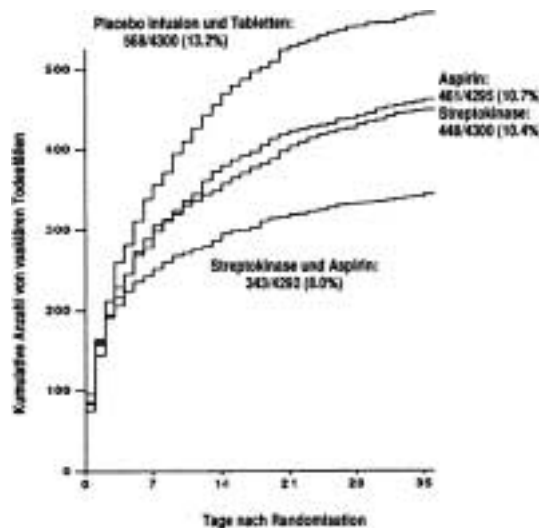


Tabelle 1

Verfügbarkeit therapeutischer Massnahmen im Laufe der Zeit bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

1955	Bettruhe, gegebenenfalls Heparin
1962	Defibrillation
1980	Aspirin, Betablocker
1985	Thrombolyse (Streptokinase, Gewebsplasminogen-Aktivator, andere Moleküle)
1990	Statine
1995	Perkutane koronare Intervention mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmern
2000	Clopidogrel
2010	Progenitor-Stammzelltherapie? Gentherapie?

Abbildung 4

Aktuelle Definition des akuten Koronarsyndroms entsprechend den Richtlinien der European Society of Cardiology und des American College of Cardiology. Nach [9]. NQMI = Non-Q-wave-Myokardinfarkt; NSTEMI = Non-ST-elevation-Myokardinfarkt; QwMI = Q-wave-Myokardinfarkt; ST = ST-Segment im EKG.

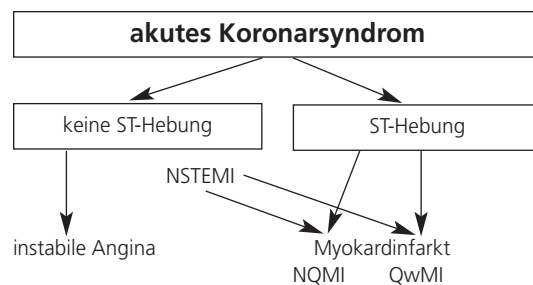
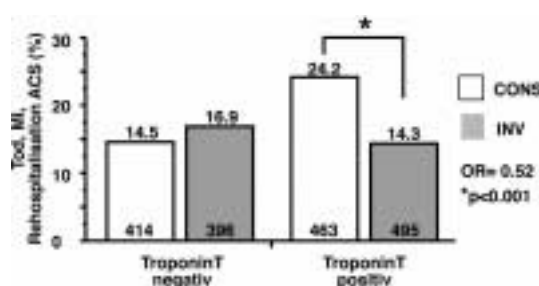


Abbildung 5

Auswirkungen eines positiven Troponin T auf klinische Ereignisse nach einer perkutanen koronaren Intervention bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Sichtbar ist die deutlichere Wirksamkeit der Akutintervention (INV) bei Patienten mit positivem Troponin T. Modifiziert nach [5].



Kathetern und Stents galt damals noch als zu riskant, da für die Akutintervention wichtige Begleitmedikamente, wie die erst in den 1990er Jahren verfügbar werdenden Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten, fehlten [5, 6]. In den letzten 10 Jahren allerdings hat sich die akute perkutane Koronarintervention [7, 8] zur Therapie der ersten Wahl entwickelt (Abb. 4). Damit hat sich die Sterblichkeit des Herzinfarktes im Spital von ursprünglich 50% zu Eisenhowers Zeiten auf rund 30% in den 1960er Jahren auf heute schliesslich unter 10% vermindert – ein unglaublicher Erfolg der modernen kardiovaskulären Medizin.

Die Neu-Definition des Infarkts als Grundlage des Managements

Die Definition des Herzinfarktes wurde vor kurzem durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie [9] neu definiert (Abb. 5). Heute wird nicht mehr eigentlich von einem Herzinfarkt, sondern von einem akuten Koronarsyndrom («acute coronary syndrome» [ACS]) gesprochen, welches durch Ruheschmerzen oder Schmerzen bei geringster Anstrengung (crescendo angina), EKG-Veränderungen und / oder Anstiege der Herzenzyme gekennzeichnet ist (Tab. 2). In der biochemischen Diagnostik hat sich die Bestimmung der Troponine, in der Regel «Troponin I» oder «Troponin T», durchgesetzt.

Ist die Diagnose – gemäss der neuen Klassifikation – erst einmal gestellt, so steht heute bei den allermeisten Patienten eine rasche interventionelle Therapie im Vordergrund. Bei Patienten mit ST-Hebungen im EKG, dem früheren transmuralen oder Q-Wellen-Infarkt, bei welchem in aller Regel ein Verschluss einer grösseren epikardialen Koronararterie vorliegt, sollte dieser Eingriff möglichst rasch erfolgen («time is myocardium»).

Tabelle 2

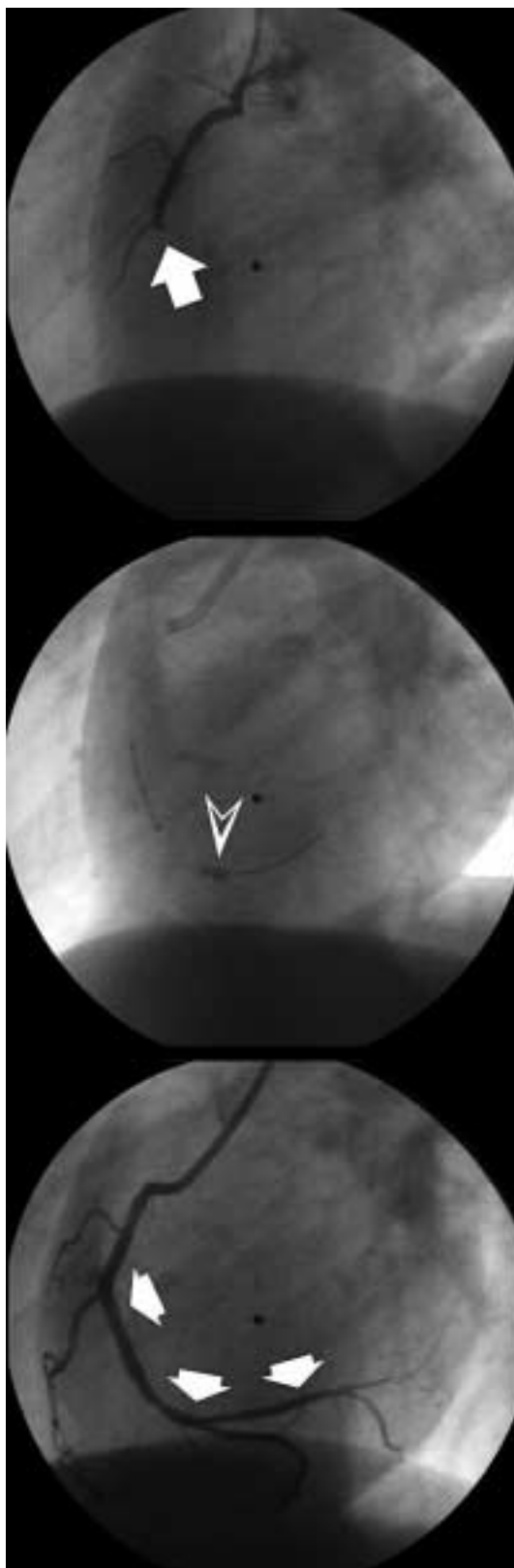
Diagnostische Kriterien.

Symptome	anhaltender Thoraxschmerz
EKG	ST-Hebungen, ST-Senkungen, T-Inversionen
Biochemische Parameter	Myoglobin, Lactatdehydrogenase, Kreatinkinase (Gesamt- und MB-), Troponin I und T, Brain Natriuretic Peptide
Bildgebung	Wandbewegungsstörung im Echo, Angiographie, Magnet Resonanz Imaging, Myokardszintigraphieausfall
Pathologie	Myokardnekrosen, Fibrose

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und anderen Veränderungen im EKG (ST-Senkungen, T-Inversionen) oder nur vorübergehenden Ruheschmerzen, kann die Intervention in Ruhe, aber doch möglichst innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgen. Verschie-

Abbildung 6

Perkutane koronare Intervention bei einer verschlossenen rechten Koronararterie (Pfeil oben). Das temporäre Occlusions- und Aspirations-Device (PercuSurge®, Guard-Wire®) ermöglicht aufgrund eines kleinen aufblasbaren Ballons an der Spitze des Führungsdrahtes (TM) eine Thrombusaspiration unter Protektion peripherer Koronaräste (Pfeil Mitte). Nach der Intervention besteht ein guter Fluss (Pfeile unten).



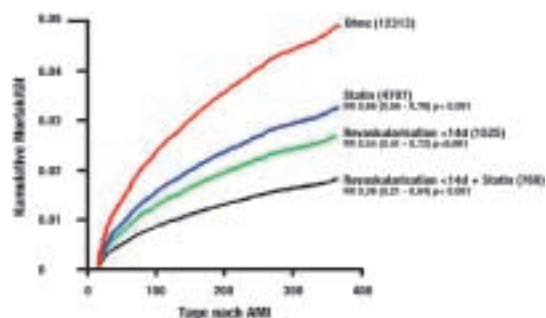
dene Studien haben gezeigt, dass der Vorteil einer interventionellen Therapie vor allem bei Patienten mit einer Erhöhung des Troponins nachweisbar ist (Abb. 5) [10–12]. Eine perkutane koronare Intervention erfolgt heute direkt nach angiographischer Darstellung der infarktbezogenen Arterie. Bei Patienten mit Totalverschluss der Herzkranzarterie und sichtbaren Thromben empfiehlt sich ein Absaugen des Thrombusmaterials mittels eines intrakoronaren Saugkatheters (Abb. 6) [13]. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass ein guter Koronarfluss nach der Intervention prognostisch für den weiteren Verlauf des Patienten bedeutsam ist [14, 15]. Der Erfolg akuter perkutaner Interventionen – bis in die 1990er Jahre noch ein Tabu der interventionellen Kardiologie – wurde nur möglich durch die Einführung der Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten, welche den «final common pathway» der Thrombozytenaktivierung praktisch komplett hemmen [16, 17]. Dazu stehen neben Antikörpern wie Abciximab, der «lead compound» dieser Klasse, heute auch synthetische Moleküle wie Tirofiban und Eptifibatide zur Verfügung.

Der Verlauf danach

Der Verlauf nach Herzinfarkt bleibt trotz modernster Therapie einschliesslich perkutaner Intervention und Wiedereröffnung des verschlossenen Gefässes von zahlreichen kardiovaskulären Ereignissen gekennzeichnet (Abb. 7) [18]. In der Tat erleiden rund 20% der Patienten nach dem akuten Ereignis innerhalb eines Jahres einen Reinfarkt, Hirnschlag oder müssen aufgrund von neuauftretenden Symptomen erneut untersucht und revaskularisiert werden. Diese klinische Ereignisrate kann durch die Verwendung von potenten

Abbildung 7

Klinische Ereignisse nach einem akutem Koronarsyndrom über eine Zeitperiode von drei Jahren: Dargestellt sind die kumulativen Ereignisse unter verschiedenen Behandlungen. Modifiziert nach [18].



Thrombozytenhemmern wie Aspirin und Clopidogrel, Cholesterin-Senkern sowie den Statinen und Blockern des Renin-Angiotensin-Systems wie ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten reduziert werden. Auch mit optimaler Therapie muss heute noch von einer Ereignisrate von 17% innerhalb von zwei Jahren ausgegangen werden.

Visionen für die Zukunft

Mit der modernen Therapie sind Patienten mit schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion nach Infarkt seltener geworden. Dennoch entsteht auch bei sehr rasch erfolgreicher Revaskularisation immer ein gewisser myokardialer Schaden mit vorerst asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, aus der sich über Monate bis Jahre durch Vergrößerung des linken Ventrikels und Abnahme der Pumpfunktion eine Herzinsuffizienz entwickeln kann. Wenn auch ACE-Hemmer und Angiotensin-Antagonisten dieses Remodelling, welches zur Herzinsuffizienz führt, mindern, so bleibt die Behandlung doch häufig palliativ. Entsprechend gehen die modernen Forschungsbemühungen dahin, eine Regeneration des abgestorbenen Myokards anzustreben. Versuche mit Progenitorzellen aus dem Knochenmark oder aus dem zirkulierenden Blut haben in unkontrollierten und kleineren randomisierten Studien einen Anstieg der ventrikulären Funktion nach Zelltherapie ergeben. Grosse randomisierte Untersuchungen sind im Moment am laufen, welche die klinische Bedeutung dieser neuen Therapieform etablieren sollen.

Das vorliegende Heft der Kardiovaskulären Medizin befasst sich mit wichtigen Teilaspekten des Myokardinfarktes, nämlich dem Diabetes und seiner Prävention durch körperliches Training, wie es in Finnland erfolgreich verwendet wurde [19] sowie der Behandlung des Herzinfarktes mittels Glukose-Insulin-Kalium-Infusionen [20]. Schliesslich wird durch Thomas Szucs und Bernhard Meier noch eine Kosten-Nutzen-Analyse der Statin-Therapie nach akutem Koronarsyndrom vorgestellt [21].

Literatur

- 1 Nager F. Goethe und die Ärzte. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999;88:1389–95.
- 2 Vogel C. Die letzte Krankheit Goethes. Hrsg: v. E. Merck AG. Darmstadt, 1961.

- 3 Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349–60.
- 4 An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993;329:673–82.
- 5 Topol EJ, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888–94.
- 6 Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:2037–44.
- 7 Widimsky P, et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur Heart J* 2000;21:823–31.
- 8 Andersen HR, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733–42.
- 9 Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–13.
- 10 Cannon CP, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–87.
- 11 Morrow DA, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405–12.
- 12 Lenderink T, et al. Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA. *Eur Heart J* 2003;24:77–85.
- 13 Wang HJ, et al. Export aspiration catheter thrombosuction before actual angioplasty in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:332–9.
- 14 Hokimoto S, et al. Relation between coronary thrombus and angiographic no-flow during primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1999;63:849–53.
- 15 Mehta RH, et al. Prognostic significance of transient no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1445–7.
- 16 Montalescot G, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895–903.
- 17 Stone GW, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–66.
- 18 Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430–6.
- 19 Hu G, Lakka TA, Barengo NC, Tuomilehto J. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004;7:384–405.
- 20 Timmer JR, van der Horst ICC, Ottervanger JP, van 't Hof AWS, Bilo MJG, Zijlstra F. Myocardial infarction and glucose-insulin potassium infusion: an overview. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004;7:406–11.
- 21 Szucs TD, Meier BD. Kosten-Effektivität von Atorvastatin bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom – eine Analyse der PROVE IT-Studie. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004;7:412–20.