

Über den Einfluß der antithrombotischen Behandlung auf die Narbenbildung nach experimentellem Myokardinfarkt

Aus der I. Medizinischen Univ.-Klinik in Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Lauda) und dem Patholog.-Anatomischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari)

L. B e n d a und W. Z i s c h k a

Die Verwendung von Antikoagulantien stellt eine entscheidende Änderung und einen Fortschritt in der Therapie des Myokardinfarktes dar. Diese therapeutische Maßnahme erfolgte zunächst in der Annahme, daß man die abgelauene Koronarthrombose selbst günstig beeinflussen könnte; diesen Überlegungen wird aber heute weniger Bedeutung beigemessen. Der Wert der Antikoagulantientherapie liegt wohl in erster Linie in der Prophylaxe und Therapie der beim Myokardinfarkt so gefürchteten thromboembolischen Komplikationen. Wie entsprechende statistische Untersuchungen (1—7) zeigen, ist es tatsächlich mit dieser Therapie gelungen, die Mortalität bei Patienten mit Myokardinfarkt an thromboembolischen Zwischenfällen deutlich zu senken.

Die Gefahren der Blutungsneigung infolge Senkung des Gerinnungspotentials durch Dicumarin und Heparin sind immer wieder diskutiert worden. Bei Berücksichtigung aller bekannten Vorsichtsmaßnahmen dürfte aber diese Therapie aus diesen Gründen heute für den Patienten keine größere Gefahr mehr darstellen, sie läßt sich allerdings noch immer nicht in der Allgemeinpraxis durchführen, da der zur exakten Überwachung notwendige Aufwand zu groß ist. Aber ganz abgesehen von dem Blutungsrisiko — das man bei der Koronarthrombose ebenso vernachlässigen mag wie bei der klinischen Routinebehandlung gewöhnlicher Thrombosen — ist beim Myokardinfarkt bisher nicht genügend berücksichtigt worden, welchen Einfluß die Antikoagulantien auf das Gewebe, insbesondere auf die Narbenbildung im Nekrosegebiet des Herzmuskels, ausüben. Daß eine derartige Wirkung nicht häufiger diskutiert wird, überrascht besonders, weil bereits experimentelle Untersuchungen über Störungen des Zellwachstums durch Antikoagulantien vorliegen.

So konnte eine Hemmung des Wachstums durch Dicumarin an Fibroblastenkulturen nachgewiesen werden, ebenso verzögerte sich die Kallusbildung nach Verabreichung von Antikoa-

gulantien bei experimentellen Knochenbrüchen (9). Im gleichen Sinne sind die Untersuchungsergebnisse von Roller und Mudrak (10) zu deuten, die an Ratten bei experimenteller Erzeugung von Leberzirrhose mit CCl_4 eine Hemmung der Bindegewebsbildung durch Dicumarin beobachteten. In derselben Versuchsanordnung konnte hingegen durch Vitamin K die Bildung von Bindegewebe gesteigert werden. Diese Ergebnisse der experimentellen Medizin könnten vielleicht die klinischen Beobachtungen über Zwischenfälle im Verlaufe der Antikoagulantientherapie, so vor allem das häufigere Auftreten von Herzrupturen oder die Beobachtung von ausgeprägten Hämoperikarden, erklären.

Diese kurz erwähnten Untersuchungen und Beobachtungen lassen vermuten, daß die Antikoagulantien — also Substanzen vom Typ des Dicumarins und Heparins — anscheinend direkten Einfluß auf den Zellstoffwechsel nehmen und vor allem hemmend auf das Wachstum der Zellen des Mesenchyms wirken. Dies scheint nicht nur für den tierischen Organismus, sondern in derselben oder ähnlichen Form für Pflanzenzellen (11—12) zu gelten. Derartige Überlegungen veranlaßten seinerzeit Roller (13), 1942 an der I. Med. Universitätsklinik in Wien zu Untersuchungen über die Wirkung von Dicumarin auf die Narbenbildung nach experimentellem Myokardinfarkt; diese Untersuchungen konnten damals aber leider nicht abgeschlossen werden. Wir haben deshalb gemeinsam mit Deutsch diese Frage nochmals aufgegriffen und die hierzu notwendigen Tierversuche durchgeführt. Bestärkt wurden wir in unserem Vorhaben durch die in letzter Zeit entstandene Diskussion, ob die nur selten zu beobachtenden Herzrupturen mit oder ohne Hämoperikard im weiteren Verlauf eines Myokardinfarktes unter der Therapie mit Antikoagulantien häufiger vorkommen und inwieweit eine Hemmung der Narbenbildung dafür vielleicht verantwortlich gemacht werden könnte (14—19).

Über das Ergebnis dieser Untersuchungen hat Deutsch (20) bereits ausführlich berichtet. Danach führen Dicumarin und Heparin in einer Dosierung, die der therapeutischen Anwendung beim Menschen entspricht — also nicht überdosiert —, am experimentell erzeugten Myokardinfarkt des Hundes zu einer deutlichen Hemmung der Narbenbildung. Eine Bedeutung dürfte aber diesen Tierversuchen bzw. deren Ergebnissen für den Menschen wohl erst dann zukommen, wenn die klinische Beobachtung tatsächlich eine einwandfreie Zunahme von Herzrupturen oder Hämoperikarden unter der Therapie mit Antikoagulantien nachweisen könnte. Solange solche Untersuchungen nicht vorliegen, wird man das mögliche Risiko einer nachteiligen Beeinflussung der Narbenbildung im Hinblick auf die bereits gesicherte Wirkung der Antikoagulantien auf thromboembolische Komplikationen weiterhin eingehen.

Neben den Antikoagulantien hat sich in der Therapie und vor allem zur Prophylaxe von Thrombosen und thromboembolischen Komplikationen ein Roßkastanienextrakt in Form des Venostasins gut bewährt (21—25). Vor kurzem haben Deutsch und Leeb (26) bei Nachprüfung der bereits heute vorliegenden Angaben an einem größeren gynäkologisch-operativen Krankengut

ein statistisch eindeutiges Absinken der Thrombosewahrscheinlichkeit unter einer derartigen Prophylaxe festgestellt. Da es sich bei Venostasin vorerst um ein praktisch rein empirisches Mittel gehandelt hat, seien bereits vorliegende klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung dieses Roßkastanienpräparates kurz zitiert.

So besitzt dieses Präparat eine deutliche hämodynamische Wirkung, wodurch der stark verzögerte Rückfluß des Blutes bei Varikosis (27—28) normalisiert wird. Dies konnte auch durch die Anwendung der Isotopentechnik objektiviert werden (29). Es konnte weiter gezeigt werden, daß die durch Bettruhe verlangsamte Zirkulation des Blutes (22) und die dabei zu beobachtende Verkürzung der Spontangerinnungszeit im Beinvenenblut durch Venostasin normalisiert werden können (30, 31). Ebenso liegen zahlreiche Untersuchungen klinischer und experimenteller Natur über die günstige Beeinflussung von Permeabilitätsstörungen (32, 33) durch Roßkastanienextrakt vor. Besonders aufschlußreich waren hier die mit radioaktiven Isotopen an der Bluthirnschranke durchgeführten Untersuchungen. Venostasin normalisiert danach eine gesteigerte Permeabilität, beeinflußt hingegen aber nicht die normale Schrankenfunktion (34, 35). Diese Untersuchungen zeigen, daß das Roßkastanienpräparat verschiedene Angriffspunkte hat. Dadurch läßt sich vielleicht seine Wirkung in der Thromboseprophylaxe erklären.

Da aus diesen Gründen das genannte Roßkastanienpräparat immer mehr zur Prophylaxe von Thrombosen und thromboembolischen Komplikationen Anwendung findet, war es naheliegend, im Anschluß an unsere vorher genannten Untersuchungen mit Dicumarin und Heparin auch die Wirkung dieses Roßkastanienpräparates auf die Narbenbildung nach experimentellem Myokardinfarkt am Hunde zu untersuchen.

Methodik

Entsprechend den vorausgegangenen Untersuchungen über den Einfluß von Dicumarin und Heparin auf die experimentelle Myomalazie beim Hund verwendeten wir das als Standardmethode zur Erzeugung derartiger Herzmuskelveränderungen gebräuchliche Verfahren. Nach Vorbereitung mit Pantopon wird unter Pentothalnarkose und intratrachealer Beatmung mit Sauerstoff der linke apikale Ast des Ramus descendens der linken Koronararterie zweimal unterbunden. Dabei gelingt es, wie auch von anderen Autoren (36) angegeben wird, in der überwiegenden Anzahl der Fälle Herzmuskelnekrosen von ungefähr gleicher Ausdehnung zu erzeugen. 7 derartig operierte Hunde wurden unbehandelt nach verschiedenen Zeiten getötet (Tab.). Weiteren 13 in gleicher Weise operierten Hunden wurden nach der Operation täglich 5,0 ccm bzw. 1,5 ccm Venostasin intravenös injiziert. Die Tötung der so behandelten Tiere erfolgte ebenfalls zu verschiedenen Zeitpunkten (Tab.). Das Herz wurde in toto in 5%igem Formol fixiert und hernach der myomalazische Herd bzw. die Narbe, die makroskopisch stets gut zu erkennen war, in Serienschritten histologisch untersucht.

Die Wirkung des Venostasins auf die Narbenbildung nach experimentell erzeugter Myomalazie wurde in zwei verschiedenen Versuchsreihen studiert (Tab.). Die Hunde erhielten, berechnet auf das Körpergewicht, in der Serie 1 täglich 1,5 ccm Venostasin i.v., eine der Humanmedizin entsprechende Dosierung. Den Tieren der Serie 2 wurden 5,0 ccm täglich i.v. verabfolgt, um die möglicherweise nachteilige Wirkung einer größeren Dosis auf die Narbenbildung zu erfassen. Die Behandlung wurde unmittelbar nach der Unterbindung des Koronargefäßes begonnen und bis zur Tötung des Tieres fortgesetzt. Die Tiere wurden nach den aus der Tab. ersichtlichen Zeiträumen getötet und der histologische Befund mit demjenigen des jeweils nach dem gleichen Zeitraum getöteten Kontrollhundes verglichen.

Ergebnisse und Diskussion unserer Untersuchungen

Die Untersuchungen ergaben, daß im entzündlich reparativen Geschehen in den verschiedenen untersuchten Zeiträumen zwischen den unbehandelten Kontrolltieren und den mit Venostasin behandelten Hunden kein wesentlicher Unterschied besteht. Abb. 1 zeigt das histologische Bild eines unbehandelten Tieres nach 2 Wochen. Man sieht einen größeren frischen Narbenbezirk, der aus jungem herdförmig chronisch entzündlich infiltriertem, fibroblastenreichem Bindegewebe aufgebaut ist. Er unterscheidet sich in seinem Entwicklungsstadium nicht wesentlich von einer gleich alten Narbe eines mit 5,0 ccm Venostasin täglich behandelten Hundes (Abb. 2). Die in Abb. 3 und 4 dargestellten Herzmuskelschwielen stammen von Tieren, von denen das eine (Abb. 3) 3 Wochen lang täglich 5,0 ccm, das andere (Abb. 4) ebenfalls durch 3 Wochen täglich 1,5 ccm Venostasin erhielten. Gegenüber dem 2 Wochen lang behandelten Tier (Abb. 2) läßt sich auch bei einer höheren Dosierung von 5 ccm täglich keine nachteilige Wirkung auf die Narbenbildung erkennen. Von der Abbildung des 3 Wochen alten Infarktes eines Kontrolltieres kann abgesehen werden, da sich, wie nach dem Vorhergesagten auch nicht anders zu erwarten, kein Unterschied gegenüber den behandelten Tieren findet.

Aus diesen vergleichenden histologischen Untersuchungen, die bei allen in der Tabelle angeführten Tieren vorgenommen wurden, geht hervor, daß die Abheilungsvorgänge der am Hund gesetzten experimentellen Myomalazie sowohl bei normaler Dosierung als auch bei Überdosierung von Venostasin in keiner Weise nachteilig beeinflusst werden.

Unbehandelte Kontrollhunde	Behandelt mit tgl. 5,0 ccm Venostasin	Behandelt mit tgl. 1,5 ccm Venostasin
Getötet nach		
1. 20 Stunden	12 Stunden	48 Stunden
2. 48 Stunden	24 Stunden	4 Tagen
3. 7 Tagen	48 Stunden	7 Tagen
4. 7 Tagen	7 Tagen	14 Tagen
5. 14 Tagen	14 Tagen	21 Tagen
6. 21 Tagen	21 Tagen	28 Tagen
7. 28 Tagen	28 Tagen	

Im Hinblick auf ihre praktische Bedeutung für die medikamentöse Prophylaxe beim Herzinfarkt sollen diese Befunde in einer weiteren Veröffentlichung mit den bereits zitierten Ergebnissen über den Einfluß der Antikoagulantientherapie auf die Abheilung der Infarkt Narbe verglichen werden.

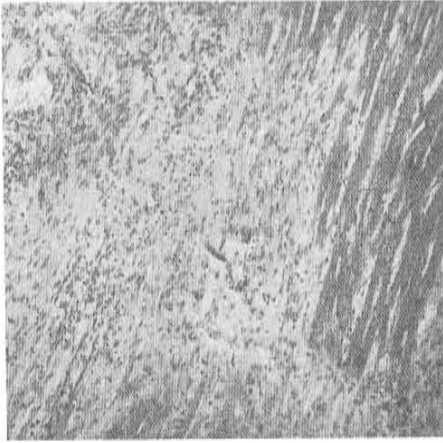


Abb. 1: Myomalazische Narbe eines Kontrollhundes, getötet 2 Wochen nach Unterbindung des re. Astes der A. coron. sin.



Abb. 2: Myomalazische Narbe eines tgl. mit 5,0 ccm Venostasin behandelten Hundes, getötet 2 Wochen nach Unterbindung des Koronararterienastes.



Abb. 3: Myomalazische Narbe 3 Wochen nach Unterbindung des Koronararterienastes bei Behandlung mit tgl. 5,0 ccm Venostasin.

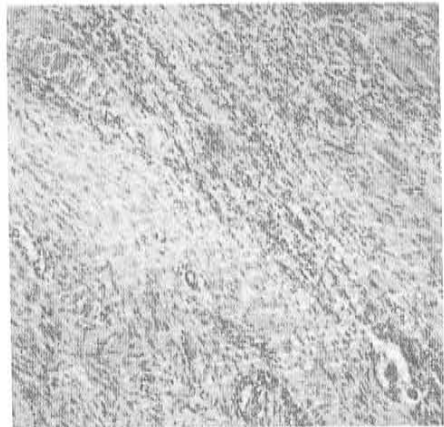


Abb. 4: Myomalazische Narbe 3 Wochen nach Unterbindung des Koronararterienastes bei Behandlung mit tgl. 1,5 ccm Venostasin.

Zusammenfassung

Auf Grund histologischer Untersuchungen an Hunden, bei denen durch Unterbindung des linken apikalen Astes des Ramus descendens der linken Koronararterie eine Myomalazie erzeugt worden war, konnte beim Vergleich mit unbehandelten Tieren unter der Behandlung mit Venostasin keine nach-

teilige Wirkung im Sinne einer Hemmung der Narbenbildung beobachtet werden. Auch wenn Venostasin überdosiert wurde, verlief die Narbenbildung ungestört.

Summary

A myomalacia was induced in dogs by ligation of the left apical branch of the left coronary artery. One group of dogs was treated with Venostasin, the control group was not treated. The healing of the myomalacia and the formation of the scars were examined by histological methods. There was no difference in the scar formation in the control animals and in animals treated, even with overdosage of Venostasin.

Résumé

La branche descendante de l'artère coronaire est ligaturé chez le chien pour produire une myomalacie. L'examen histologique de cette necrose montre que la cicatrisation n'est pas inhibée par la vénostasine même si celle-ci est administrée à des doses excessives.

Literatur

- (1) Glueck, H. I., Ryder, H. W. and Wasserman, Ph.: The prevention of thromboembolic complications in myocardial infarction by anticoagulant therapy. A clinical pathologic study. *Circulation* (N. Y.) 13: 894—895 (1956).
- (2) Hueber, E. F., Mayer, E. und Tölk, R.: Über die Therapie des akuten Myokardinfarktes mit Antikoagulantien. *Dtsch. Med. Wschr.* 81: 415—416 (1956).
- (3) Enderle, J. et Cleempoel, H.: Valeur du traitement anticoagulant dans l'infarct du myocarde. *Acta clin. belg.* 11: 32—41 (1956).
- (4) Burton, C. R.: Anticoagulant therapy in fresh infarction of the heart. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 3: 226—231 (1955).
- (5) Löffler, W. und Schnebli, E.: Die Antikoagulantientherapie des Herzinfarktes. *Dtsch. Med. Wschr.* 80: 305—308 (1955).
- (6) Wright, J. S.: An Evaluation of Anticoagulant Therapy. *Cardiologia* (Basel) 21: 709—717 (1955).
- (7) Gilchrist, A. R.: Coronary thrombosis and its response to treatment. *Brit. Med. J.* Nr. 4780: 351—356 (1952).
- (8) Schmid, J. und Stockinger, L.: Zellwachstum und Dicumarine. *Wien. Zschr. inn. Med.* 32: 67—72 (1951).
- (9) Stinkfield, F. L., Sankaran, B. and Samilson, R.: The effect of anticoagulant therapy of bone repair. *J. of Bone and Joint Surg.* 38 A: 270—282 (1956).
- (10) Roller, D. A.: Persönliche Mitteilung.
- (11) Kuhn, R.: Über Blastokoline. *Chemie* 56: 236 (1943).
- (12) Marx, R., Bayerle, H. und Marx, E.: Über die Blastokolin- und Rhizakolin-Wirkung einiger Cumarinderivate, insbesondere von 3,3'-Methylen-di-4-oxycumarin, des spezifischen Hemmstoffes der Prothrombinbildung im Säugetierorganismus. *Biochem. Zschr.* 319: 378—396 (1949).
- (13) Roller, D. A.: Persönliche Mitteilung.

- (14) Lee, K. T. and O'Neal, R. M.: Anticoagulant therapy of acute myocardial infarction. An evaluation from autopsy data with special reference to myocardial rupture and thromboembolic complications. *Amer. J. Med.* 21: 555—559 (1956).
- (15) Schnur, S.: The current dispute concerning anticoagulants in acute myocardial infarction. *J. Amer. med. Assoc.* 156: 1127—1130 (1954).
- (16) Waldron, B. R., Fennell, jr. R. H., Castleman, B. and Bland, E. F.: Myocardial rupture and hemopericardium associated with anticoagulant therapy. A post-mortem study. *New England J. Med.* 251: 892—894 (1954).
- (17) Beaumont, J. L., Maurice, P., Rogowsky, E. et Lenègre, J.: Les accidents du traitement anticoagulant. (D'après l'étude de 450 malades soumis à cette thérapeutique.) *Sem. Hôp. (Paris) 1932—1939* (1952).
- (18) Rose, O. H., Ott, jr. R. H. and Maier, H. C.: Hemopericardium with tamponade during anticoagulant therapy of myocardial infarct. *J. Amer. med. Assoc.* 152: 1221—1223 (1953).
- (19) MacMillan, R. L. and Brown, K. W. G.: Haemorrhage in anticoagulant therapy. *Canad. Med. Assoc. J.* 69: 279—283 (1953).
- (20) Deutsch, E., Benda, L. und Zischka, W.: Arterielle Thrombose. Transactions of the 6th Congress of the European Society of Haematology, Copenhagen 1957. S. Karger, Basel—New Yor.
- (21) Scheele, J. und Matis, P.: Zur Frage der Venostasinwirkung unter Berücksichtigung der Therapie und Prophylaxe der thromboembolischen Erkrankungen. *Medizinische* 1952: 693.
- (22) Kühlmayer, R.: Gezielte Thrombose-Frühprouphylaxe mit Venostasin. *Med. Klin.* 51: 104—106 (1956).
- (23) Klahn, J.: Thromboembolie-Prophylaxe im Wochenbett mit Venostasin. *Geburts- u. Frauenhk.* 14: 355—363 (1954).
- (24) Naegeli, Th., Matis, P. und Schmiederer, H.: Zur Thromboembolie-Prophylaxe unter besonderer Berücksichtigung der Frühprouphylaxe. *Medizinische* 1955: 1240—1242.
- (25) Lungmusz, F.: Zur Bedeutung der Hämodynamik für die Thrombose-Prophylaxe. *Med. Mschr.* 10: 381—382 (1956).
- (26) Deutsch, E. und Leeb, H.: Versuch einer Thromboseprophylaxe. *Wien. klin. Wschr.* 69: 839—843 (1957).
- (27) Chott, F. und Kühlmayer, R.: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Geschwindigkeit des venösen Blutstromes durch Venostasin. *Münch. med. Wschr.* 97: 1309—1310 (1955).
- (28) Wachsmuth, R.: Die Kreislauf- und Gefäßwirksamkeit der Roßkastanie. *Med. Klin.* 50: 2041—2042 (1955).
- (29) Lang, N.: 3. Internat. Symposium über radioaktive Isotope, Gastein 1958 (im Druck).
- (30) Sartori, C.: *Münch. med. Wschr.* (im Druck).
- (31) Sartori, C.: Über den Einfluß kreislaufwirksamer Substanzen auf die Blutungszeit. *Münch. med. Wschr.* 98: 1727—1728 (1956).
- (32) Kuchmeister, H.: Läßt sich die Wirkung des Roßkastanienextraktes auf die Kapillarfunktionen objektivieren? *Ärzt. Forsch.* 7: 102—108 (1953).
- (33) Metzger, M. und Spier, H. W.: Ulcus cruris und Eiweißpermeabilität der Gefäße. *Dtsch. Med. Wschr.* 78: 1068—1071 (1953).
- (34) Gädeke, R.: Experimentelle Untersuchungen über das Gehirnödem nach ACTH-Gabe unter besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Effekte gefäßabdichtender und blutdrucksenkender Substanzen. *Mtschr. Kinderheilkunde* 102: 65—67 (1954).
- (35) Quadbeck, G. und Helmchen, H.: Die Blut-Hirnschranke. *Dtsch. med. Wschr.* 82: 1377—1382 (1957).
- (36) Wartmann, W. B., Campbell, L. A., Craig, R. R. and Jennings, R. B.: The effect of ACTH on experimental myocardial infarcts. *Circulation Res. (N.Y.)* 3: 496—500 (1955).