

# Die Ischämiereaktion bei Patienten mit koronarvaskulärer Erkrankung unter allgemeiner Hypoxie

(Vergleich zwischen Strophanthin-g und Desacetyllanatosid C)

K. Atefie, W. Reiterer

Kardiologische Universitätsklinik Wien (Vorstand Prof. Dr. F. Kaindl)

Bei elf Patienten mit koronarvaskulärer Erkrankung ohne Zeichen einer myokardialen Insuffizienz wurde das Modell der Sauerstoffmangelatmung zur Beurteilung der Hypoxietoleranz nach Glykosidmedikation geprüft und die Parameter, wie Auftreten des Herzschmerzes, Senkung der ST-Strecke und Herzfrequenz-Blutdruckprodukt, hinsichtlich ihrer Aussage kritisch gewertet. Nach intravenöser Glykosidmedikation blieb die Hypoxietoleranz unbeeinflusst. Unterschiede zwischen Strophanthin-g und Desacetyllanatosid C konnten nicht nachgewiesen werden.

Die etwaige Wirkung von Herzglykosiden auf Symptomatik und Verlauf von koronarvaskulären Erkrankungen ohne manifeste myokardiale Insuffizienz hat durch Mitteilungen in der Laienpresse und neuere Publikationen an Aktualität gewonnen [6, 8, 10, 11]. Eine Klärung dieser strittigen Frage sollte versucht werden in Anbetracht der großen Bedeutung von präventiven Maßnahmen gegenüber Herzgefäßerkrankungen, letztlich gegen den Myokardinfarkt. Am Modell der Sauerstoffmangelatmung wurde die Brauchbarkeit der Versuchsanordnung kritisch gewertet und die Wirkung zweier Herzglykoside auf die Hypoxietoleranz untersucht.

## Material und Methodik

Es wurden 11 Patienten (davon 4 Frauen) untersucht im Alter zwischen 43 und 67 Jahren mit Angina-pectoris-Anamnese, mit normalem Ruhe-, jedoch pathologischem Arbeits-Elektrokardiogramm (Fahrradergometrie im Sitzen, trapezoidaler Test). Klinische Zeichen für eine myokardiale Insuffizienz lagen bei den Patienten nicht vor. Sämtliche Medikamente wurden vor Un-

tersuchungsbeginn abgesetzt, jedoch Nitroglyzerinpräparate gestattet.

Im Kreislaulabor wurden unter standardisierten Bedingungen (Aufklärung über den geplanten Untersuchungsgang; zwei Stunden postprandial, konstante Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit, durch 15 Minuten liegende Position bis Testbeginn) 44 Hypoxie-Tests durchgeführt. Der Proband atmete 15 Minuten lang durch eine dicht sitzende Gummimaske (halboffenes System) ein unter konstantem Druck (3,5 atü) ausströmendes Gasgemisch von 91% Stickstoff und 9% Sauerstoff ein. Vor Testbeginn wurde ein komplettes Ekg (12 Ableitungen) aufgezeichnet und während des Testes die Ableitungen  $V_{4,5,6}$  kontinuierlich registriert. Die ST-T-Strecke aus der Ableitung mit der höchsten R-Zacke wurde unter Lupenbetrachtung ausgewertet. Aus 10 RR-Intervallen wurde die Herzfrequenz berechnet. Der Blutdruck wurde unblutig nach Riva-Rocci gemessen. Aus beiden letzteren Meßwerten wurde das Herzfrequenz-Blutdruckprodukt, gebrochen durch 100, als Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf berechnet [9]. Aus dem hyperämisierten Ohrläppchen wurde Blut ent-

nommen und nach der Astrup-Methode blutgasanalytisch untersucht (pH, pO<sub>2</sub>; Sauerstoffsättigung als abgeleiteter Parameter).

Die genannten Messungen wurden vor Untersuchungsbeginn, zur 5., 10. und 15. Minute des Testes durchgeführt. Jeder Patient unterzog sich viermal einer Sauerstoffmangelatmung. Die erste Untersuchung bestand aus zwei Versuchen a) Hypoxie ohne Glykosidmedikation und b) Hypoxie 10 Minuten nach 0,25 mg Strophanthin-g intravenös. Im Abstand von 48 Stunden wurde die Untersuchung wiederholt, jedoch dann anstelle von Strophanthin-g 0,2 mg Desacetyllanatosid C<sup>1</sup> intravenös gegeben und 20 Minuten bis zum Beginn des Hypoxie-Testes zugewartet. Die anfallenden Meßdaten wurden mit nichtparametrischen Verfahren ausgewertet (Wilcoxon-Test für Paardifferenzen; U-Test nach Mann und Whitney). Zur graphischen Darstellung wurden lediglich Mittelwerte herangezogen.

### Ergebnisse

Bei 44 Untersuchungen mit Sauerstoffmangelatmung wurde der Test nur einmal unterbrochen, und zwar in der zehnten Minute bei einem Probanden mit ausgeprägter Belastungskoronarinsuffizienz wegen Abfall des Blutdruckes und der Herzfrequenz bei typischen elektrokardiographischen Zeichen einer Koronarinsuffizienz (Hypoxie nach 0,25 mg Strophanthin i.v.). Die Patienten tolerierten ansonsten den Test durch 15 Minuten trotz subjektiver Beschwerden wie Kopfschmerz, Schwindel und geringes Oppressionsgefühl. Ein Angina-pectoris-Anfall wurde nicht beobachtet.

<sup>1</sup> Strophanthin-g Heilmittelwerke® Wien; Cedilanid® Fa. Sandoz.

Das Auftreten von präkordial lokalisierten Schmerzen stand nicht im direkten Zusammenhang zur Sauerstoffsättigung des Blutes oder zur Glykosid-Prämedikation, sondern schien allein abhängig vom Ausmaß und Schweregrad der koronarvaskulären Erkrankung (pathologischer Arbeitsversuch bereits in niedrigen Belastungsstufen.) Die aktuelle Sauerstoffsättigung des Blutes konnte während des Testes über einen Feedback-Mechanismus nicht reguliert werden, sondern war durch standardisierte Versuchsbedingungen vorgegeben. Die Sauerstoffsättigung, verglichen zwischen erstem und zweitem Vorversuch, jeweils zur 10. und 15. Minute des Hypoxie-Testes, zeigte keinen signifikanten Unterschied. Somit kann eine angemessene Reproduzierbarkeit der Versuchsbedingungen angenommen werden. Die Sauerstoffsättigung jeweils zur 10. und 15. Minute im Vergleich zwischen Vortest (ohne Glykosidmedikation) und Versuch mit Glykosidmedikation (Strophanthin g, respektive Desacetyllanatosid C) ließ, statistisch betrachtet, gleichfalls keinen Unterschied erkennen. Beim Vergleich der Sauerstoffsättigung zwischen Hypoxie unter Strophanthin-g und Cedilanid® zeigte sich zur 15. Minute unter Cedilanid eine niedrigere Sauerstoffsättigung ( $2\alpha \leq 0,10$ ). Die numerische Differenz der Mittelwerte der Sauerstoffsättigungen ist unbedeutend gering (Abbildung 1 und Tabelle 1).

Trotz pathologischer Arbeits-Ekg wurden bei vier Probanden bis zur 15. Minute unter Hypoxie – Sauerstoffsättigung im Einzelfall bei 61% – keine Veränderungen der ST-Strecke unter Lupenbetrachtung gefunden. Bei den restlichen Patienten wurde die Senkung der ST-Strecke bewertet nach gradueller Abstufung in Klassen mit 0,05 mV. Durch dieses Verfahren ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden

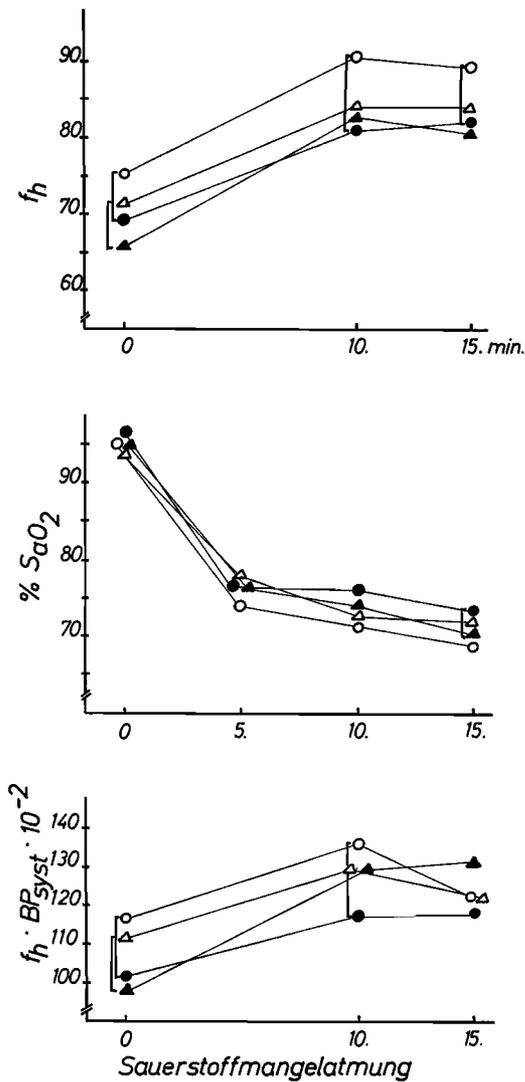


Abbildung 1. Graphische Darstellung der Mittelwerte aus Herzfrequenz, art. Sauerstoffsättigung und Doppelprodukt zur 0., 5., 10. und 15. Minute unter Sauerstoffmangelatmung. Statistisch signifikante Paardifferenzen sind durch eine Klammer hervorgehoben. ○ SMA, Vorversuch am 1. Tag, ● SMA unter Strophanthin-g, △ SMA, Vorversuch am 2. Tag, ▲ SMA unter Desacetyllanatosid C.

Versuchstagen, zwischen Vorversuch und Versuch mit Glykosidmedikation und auch zwischen Strophanthin-g und Cedilanid® nicht erfassen (eine verfeinerte Abstufung der ST-Streckensenkung oder ein Summie-

ren der Werte aus mehreren Ableitungen betrachten wir als methodisch nicht zulässig) (Tabelle 1).

Im Vorversuch betrug der Frequenzanstieg 20–30% bis zur 10. bzw. 15. Minute unter Sauerstoffmangelatmung. Im ersten Vorversuch zeigte sich als systemischer Fehler eine höhere Herzfrequenz in Ruhe und unter Hypoxie als Reaktion auf die noch ungewohnte Situation. Nach der intravenösen Gabe von Strophanthin und Cedilanid® war die Ruhedefrequenz – wie zu erwarten – signifikant erniedrigt. Unter Hypoxie fand sich wiederum ein Frequenzanstieg zwischen 17 und 34%. Ein Trend in der Wirkung beider Herzglykoside läßt sich nicht erkennen (Abbildung 1 und Tabelle 1).

Als einfachen Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf wurde das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, gebrochen durch 100, gewählt. Im Vergleich zum Vorversuch lagen die Werte nach Glykosidgabe infolge der Frequenzsenkung niedriger. Unter allgemeiner Hypoxie ließ sich der Unterschied zwischen Cedilanid® und Strophanthin-g auf das Doppelprodukt nicht nachweisen (Tabelle 1 und Abbildung 1).

### Diskussion

Die pharmakologische Wirkung der Digitalisglykoside ist ausführlich untersucht; abgesehen von der Pharmakokinetik sind qualitative Unterschiede in der Wirksamkeit der Digitalisglykoside nicht bekannt. Die kreislaufphysiologischen Effekte sind charakterisiert durch Steigerung der Kontraktionskraft, Abnahme der Herzfrequenz und Verbesserung des Wirkungsgrades der Herzarbeit. Biochemisch erklärt sich die Wirkung durch Hemmung der Kalium-Natrium-Transport-ATPase an der Zellmembran, wodurch der intrazelluläre Kalium-Natrium-Quotient vermindert wird. Wei-

	V <sub>1</sub> -V <sub>2</sub>	V <sub>1</sub> -Str	V <sub>2</sub> -Ced	Str-Ced
f <sub>h</sub> <sup>0</sup>	n. sig.	2α ≤ 0,02	2α ≤ 0,01	n. sig.
f <sub>h</sub> <sup>10</sup>	n. sig.	2α ≤ 0,01	n. sig.	n. sig.
f <sub>h</sub> <sup>15</sup>	n. sig.	2α ≤ 0,05	n. sig.	n. sig.
SaO <sub>2</sub> <sup>5</sup>	n. sig.	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SaO <sub>2</sub> <sup>10</sup>	n. sig.	n. sig.	n. sig.	n. sig.
SaO <sub>2</sub> <sup>15</sup>	n. sig.	n. sig.	n. sig.	2α ≤ 0,10
DP <sup>0</sup>	n. sig.	2α ≤ 0,01	2α ≤ 0,05	n. sig.
DP <sup>10</sup>	n. sig.	2α ≤ 0,01	n. sig.	n. sig.
DP <sup>15</sup>	n. sig.	n. sig.	n. sig.	n. sig.
ST <sup>10</sup>	n. sig.	n. sig.	n. sig.	n. sig.
ST <sup>15</sup>	n. sig.	n. sig.	n. sig.	n. sig.

V<sub>1</sub> Sauerstoffmangelatmung (=SMA), Vorversuch am 1.Tag

Str SMA unter Strophanthin-g

V<sub>2</sub> SMA, Vorversuch am 2.Tag

Ced SMA unter Cedilanid®

f<sub>h</sub> Herzfrequenz, SaO<sub>2</sub> art. Sauerstoffsättigung,

DP Doppelprodukt (f<sub>h</sub> · BP<sub>sys</sub> · 10<sup>-3</sup>), ST Senkung der ST-Strecke.

Die Indizes 0, 5, 10, 15 geben die Minuten unter SMA an.

Tabelle 1. Statistische Prüfung der untersuchten Parameter.

ters wird durch Erhöhung des intrazellulären Gehaltes an freien Calciumionen der Zusammenschluß der kontraktilen Proteine über Aktivierung der Myofibrillen-ATPase begünstigt (positiv inotrope Wirkung). Synthese und Abbau energiereicher Phosphate sind gesteigert (ökonomisierender Effekt) [2, 3, 4].

Bei suffizientem Myokard führt die Steigerung der Kontraktilität zu einem Sauerstoffmehrbedarf. Bei dilatierendem, insuffizientem Herz überwiegt die Einsparung des Sauerstoffverbrauches durch Abnahme der Herzgröße und Reduktion der Wandspannung den O<sub>2</sub>-Mehrbedarf durch gesteigerte Kontraktilität. Der Effekt der Digitalisierung auf den myokardialen Sauerstoffkonsum ist somit wesentlich beeinflusst vom Grad der myokardialen Suffizienz bzw. Insuffizienz [5, 8, 11]. Eine absolute Indikation zur Digitalistherapie bei ischämischer Herzgefäßerkrankung mit belastungsabhängiger und manifester Myokardinsuffizienz ist allgemein anerkannt.

Die pathophysiologischen Vorgänge in der Genese einer lokalisierten Myokardhypoxie führen über eine metabolische Störung – Mangel an energiereichen Phosphaten durch anaerobe Energiegewinnung, pH-Abfall durch Anstau von Milchsäure – zur Kontraktionsinsuffizienz und zum Angina-pectoris-Anfall. Die Beeinträchtigung der myokardialen Funktion im pektanginösen Anfall und das Einsetzen des Herzschmerzes können die Herzglykoside nicht beseitigen [7, 8].

Trotz standardisierter Versuchsbedingungen war für alle Patienten eine annähernd gleiche Sauerstoffsättigung im Blut nicht zu erreichen; auch wurde dies nicht angestrebt, da einerseits der Wirkungseffekt im Paarvergleich geprüft wurde und andererseits die Ischämierreaktion abhängig ist a) von der kardiovaskulär-respiratorischen Reaktion auf den Streß der Untersuchung und auf Tiefe und Zeitdauer der Hypoxie und b) vom Schweregrad der Koronarinsuffizienz. Die ST-Senkung als Ausdruck der

Myokardischämie ist nicht unbedingt obligatorisch und kann zusätzlich durch die Glykoside modifiziert werden.

Eine orale Applikation von Glykosiden (Strophoral®) wurde nicht erwogen, da die Resorptionsbedingungen eine exakte Dosierung nicht erlauben.

Klinische Untersuchungen über die Hypoxietoleranz unter Herzglykosiden bedienen sich vorwiegend des Modells der Sauerstoffmangelatmung [6, 10]. Als Kriterien zur Beurteilung bieten sich folgende Parameter an: 1) subjektive Angaben des Pro-

banden, wie Schmerzintensität und Zeitdauer bis zum Einsetzen des Herzschmerzes und 2) objektivere Parameter, wie Senkung der ST-Strecke in präkordialen Ableitungen und als einfacher Index für den myokardialen Sauerstoffbedarf das sogenannte Doppelprodukt. Aus der Beurteilung dieser einfachen Parameter lassen sich Rückschlüsse auf den myokardialen Stoffwechsel, auf die Myokardfunktion und auf „Veränderungen der Ischämietoleranz“ nicht anstellen [6, 10], da diese Aussagen nur nach genauer Untersuchung der Myokardfunktion möglich werden können [7, 8, 11].

### Summary

In eleven coronary patients, hypoxia tests have been carried out. Neither strophantin-g nor desacetylannatosid C have shown an effect on the tolerance to hypoxia. Parameters for evaluation of hypoxia test (blood pressure, heart rate product) and method are discussed.

### Literatur

1. Broch, O. J.: Calibrated hypoxemia test in normal subjects and coronary patients. *Acta med. scand.* 191 (1972), 181; 185.
2. Friedberg, C. K.: Erkrankungen des Herzens, 2. Aufl., Bd. I. G. Thieme, Stuttgart 1972.
3. Gotsch, K., W. W. Klein, G. Leb, P. Pavék, A. Passath: Hämodynamische Vergleichsuntersuchungen verschiedener Herzglykoside. *Z. Kreislauf-Forsch.* 61 (1972), 577.
4. Greff, K.: Pharmakologische Grundlagen der Digitalistherapie. *Med. Welt (Stuttg.)* 24 N. F. (1973), 613.
5. Karliner, J. S., E. Braunwald: Present status of digitalis treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 45 (1972), 169.
6. Kubicek, F., Th. Reisner: Hypoxietoleranz bei koronarer Herzkrankheit unter der Einwirkung von Digoxin, betamethyl-Digoxin und Strophanthin-g. *Ther. d. Gegenw.* 112 (1973), 747.
7. Kübler, W.: Hämodynamische und metabolische Veränderungen beim Angina-pectoris-Anfall. *Z. Kreislauf-Forsch.* 61 (1972), 769.
8. Parker, J. O., R. O. West, J. R. Ledwich, S. di Giorgi: The effect of acute digitalization on the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Circulation* 40 (1969), 453.
9. Robinson, B. F.: Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation* 35 (1967), 1073.
10. Sarre, H.: Strophanthinbehandlung bei Angina pectoris. *Therapiewoche* 3 (1953), 311.
11. Sharma, B., P. A. Majid, M. K. Meeran, W. Whitaker, S. J. Taylor: Clinical, electrocardiographic, and haemodynamic effects of digitalis (Ouabain) in angina pectoris. *Brit. Heart J.* 34 (1972), 631.

Verfasser: Dr. K. Atefie, Kardiologische Univ.-Klinik Wien, A-1097 Wien, Garnisongasse 13, Österreich.