

FORTBILDUNG

Korrekte Diagnose wichtig für die Therapiewahl

Nicht-atherosklerotische Ursache des akuten Koronarsyndroms

Der klassische Myokardinfarkt (MI) Typ 1 kommt zustande durch eine Plaqueruptur mit Ausbildung eines die Koronararterie obstruierenden intraluminalen Thrombus. Bedeutend seltenere Varianten des akuten MI umfassen verschiedene Formen des Typ 2 MI (definiert als Ungleichgewicht zwischen Sauerstoff-Angebot und Sauerstoff-Bedarf des Myokards durch diverse nicht-koronaratherosklerotische Mechanismen) (1–3) (Tab. 1). Eine korrekte Diagnose dieser Entitäten ist wichtig, da die Therapie oft von der Standardtherapie des MI abweicht.

✚ **L'infarctus du myocarde classique (MI) de type 1 se termine par une rupture de la plaque avec la formation d'un thrombus obstructif intraluminal de l'artère coronaire. Des variantes nettement plus rares d'un MI aigu comprennent diverses formes de MI de type 2 (défini comme le déséquilibre entre l'apport d'oxygène et la demande en oxygène du myocarde par divers mécanismes coronaires non athérosclérotiques) (1-3) (tableau 1). Un diagnostic correct de ces entités est important parce que le traitement diffère souvent du traitement standard du MI.**

Spontane Koronardissektion

Spontane Koronardissektionen (spontaneous coronary artery dissection, SCAD) stellen eine seltene, aber in den letzten Jahren zunehmend diagnostizierte Ursache des MI dar. Es handelt sich dabei um spontan auftretende, d.h. nicht als Folge einer diagnostischen Koronarangiografie oder einer Koronarintervention zustande kommende Dissektionen von angiografisch ansonsten unauffälligen Gefässen (Abb. 1). Betroffen sind vorwiegend Frauen, wobei zwischen peripartalem SCAD, SCAD assoziiert mit



PD Dr. med. Micha T. Maeder
St. Gallen

spezifischen Entitäten (Bindegewebeerkrankungen oder rheumatologischen Erkrankungen) und idiopathischem SCAD zu unterscheiden ist (4). Peripartale SCAD treten typischerweise im 3. Trimenon oder in der frühen Postpartalzeit auf. Idiopathische SCAD betreffen vorwiegend Frauen im Alter von 20 bis 60 Jahren mit geringem Risikoprofil und ansonsten angiografisch unauffälligen Koronarien. Die Pathogenese aller Formen von SCAD ist nicht sicher geklärt. Wichtig ist, dass man auch trotz des jungen Alters und des geringen Risikoprofils der betroffenen Patientinnen an einen MI denkt und die entsprechende Diagnostik und frühzeitige Koronarangiografie veranlasst. Die Therapie bei SCAD (gilt für alle Formen) richtet sich nach der Lokalisation der Dissektion (Koronaranatomie und Ausmass des betroffenen Koronarterritoriums) und dem Fluss im betroffenen Gefäss. Bei einem proximalen Gefässverschluss muss eine perkutane Intervention durchgeführt werden, wobei diese Eingriffe schwierig sein können (Gefahr der Sondierung des falschen Lumens). Je nach Anatomie muss auch eine Bypass-Operation erwogen werden. Falls das Gefäss offen ist, und der Fluss nicht wesentlich vermindert ist, ist eine medikamentöse Therapie eine gute Option (in der Regel duale Thrombozytenaggregationshemmung, Statin, Betablocker und ACE-Hemmer gemäss Infarktausmass). Diese Dissektionen heilen mehrheitlich vollständig ab und sind angiografisch nach einigen Monaten nicht mehr nachweisbar (5).

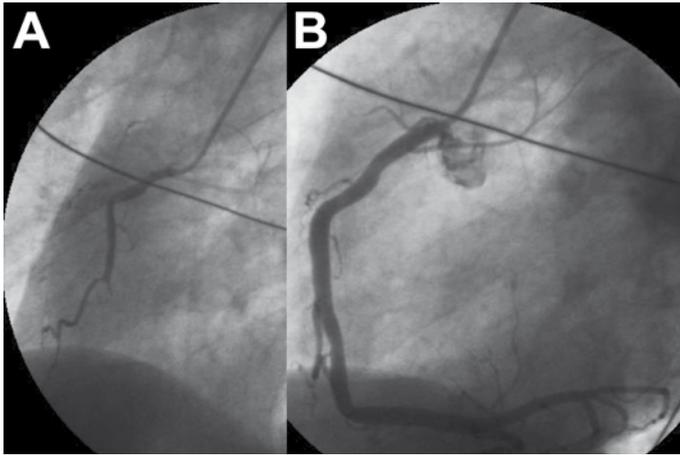


Abb. 1: 54-jähriger Mann mit inferiorem Infarkt und Kammerflimmern. Ausgeprägter Spasmus der rechten Kranzarterie (A). Nach intrakoronarer Nitroglycerin-Gabe zeigt sich eine stenosefreie rechte Kranzarterie

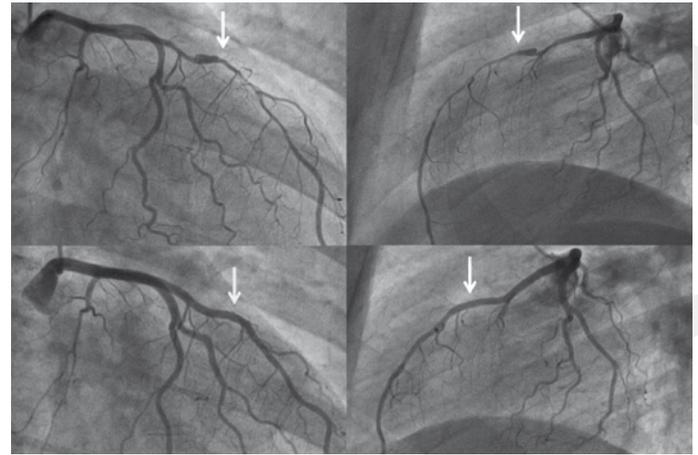


Abb. 2: 43-jährige Frau mit Myokardinfarkt 12 Tage nach Geburt des vierten Kindes. Langstreckige Spontan-dissektion des Ramus interventrikularis anterior (obere Bildreihe, Pfeile). Die Dissektion ist angiografisch nach 6 Monaten abgeheilt (untere Bildreihe, Pfeile)

Koronarspasmen

Als Koronarspasmus wird eine fokale, reversible hochgradige Stenosierung oder ein Verschluss der Koronararterie auf der Grundlage einer Hyperreagibilität eines kurzen Gefäß-Segments bezeichnet, ausgelöst durch unterschiedliche Stimuli (z.B. Hyperventilation), die im übrigen Koronarsystem gleichzeitig nicht zu einer bedeutenden Stenosierung führen. Dass ein protrahierter Spasmus einen MI verursacht ist selten, kommt aber vor (Abb. 2). Spasmen können aufgepfropft auf atherosklerotischen Läsionen auftreten oder auch an angiografisch unauffälligen Koronargefäßen, wobei eine zugrundeliegende endotheliale Dysfunktion postuliert werden muss. Letztere stellt auch das therapeutische Ziel dar: Nikotinstop/-abstinenz und eine medikamentöse Therapie mit Statin, Kalziumkanalblocker und allenfalls Nitraten sind die Eckpfeiler der Therapie. Gelegentlich kann die Spasmusneigung sehr ausgeprägt sein, so dass die medikamentöse Therapie über Monate fortgeführt und nur langsam reduziert werden kann. Neben der eigentlichen Prinzmetal-Angina, d.h. idiopathisch auftretenden Spasmen, können verschiedene Medikamente und Substanzen Spasmen provozieren. Klinisch relevant sind 5-Fluorouracil und Analoga wie Gemcitabine, Cisplatin (zusätzlich Thromben-Bildung, vgl. unten) und Kokain. Im Fall von Kokain gilt die Lehrmeinung, dass kardioselektive β -Blocker im Gegensatz zum „normalen“ MI nicht eingesetzt werden sollen wegen der drohenden Exazerbation eines Kokain-vermittelten Vasospasmus aufgrund der nicht antagonisierten α -Wirkung. Die scheint im klinischen Alltag aber weniger relevant zu sein als angenommen (6).

Koronarembolien

Verschiedene Mechanismen können zu einer Embolisierung in die Koronararterien führen. Eine seltene und gefürchtete Komplikation einer Aorten- oder Mitralklappen-Endokarditis ist eine septische Koronarembolie. Eine Embolisierung in die Koronarien ist auch im Rahmen von Vorhofflimmern bzw. Kardioversion von Vorhofflimmern beschrieben, wobei der linke Vorhof bzw. das linke Vorhofsohr die Emboliequelle darstellen (Abb. 3). Möglich ist auch eine paradoxe Embolie in eine Koronararterie via eines offenen Foramen ovale, analog zu einem Schlaganfall (7). Therapeutisch muss

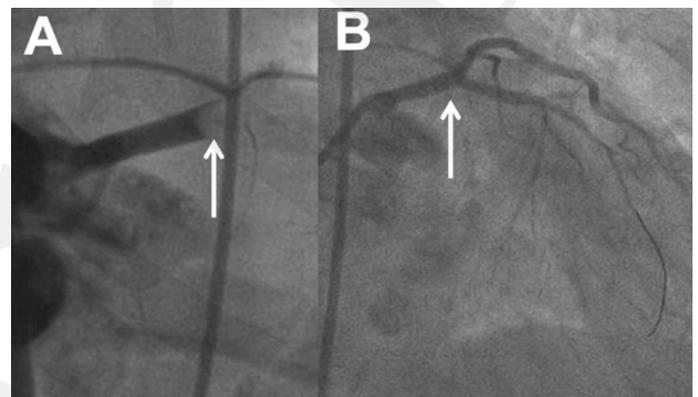


Abb. 3: 74-jährige Frau mit Vorderwandinfarkt und Lungenödem. Thrombotischer Verschluss des linken Hauptstamms (A, Pfeil), wahrscheinlich im Rahmen eines neu dokumentierten Vorhofflimmerns. Angiografisch unauffälliger Hauptstamm nach Thrombusaspiration (B, Pfeil). Zu beachten ist die unterschiedliche Vergrößerung der beiden Aufnahmen

die Grundkrankheit angegangen werden (z.B. Sanierung der Endokarditis, Antikoagulation)

In-situ Koronarthrombosen

Sämtliche pro-koagulatorischen Zustände (Polyglobulie, Thrombozytose, Leukämie, Gerinnungsstörungen) können grundsätzlich mit einer Koronarthrombose ohne zugrundeliegende Koronare Herzkrankheit einhergehen. In diesen Fällen muss ebenfalls die Grundkrankheit behandelt werden. Das exakte Management muss von Fall zu Fall individuell festgelegt werden. Daneben können Medikamente mit einer erhöhten Thromboseneigung assoziiert sein. Verschiedene Fälle von Koronararterien-Thrombosen bei Patienten mit Cisplatin-basierten Chemotherapien sind beschrieben worden, z.B. (8) (Abb. 4). In diesen Situationen muss neben der Etablierung einer empirischen antithrombotischen Therapie (keine randomisierten Studien verfügbar, was nota bene für alle Entitäten in diesem Artikel gilt) Nutzen und Risiko der Chemotherapie diskutiert werden. Da es sich in diesen Fällen oft um Keimzelltumoren bei jungen Männern mit sehr guter Heilungschance handelt, wird ein Abbruch der Chemotherapie in der Regel nicht zu verantworten sein.

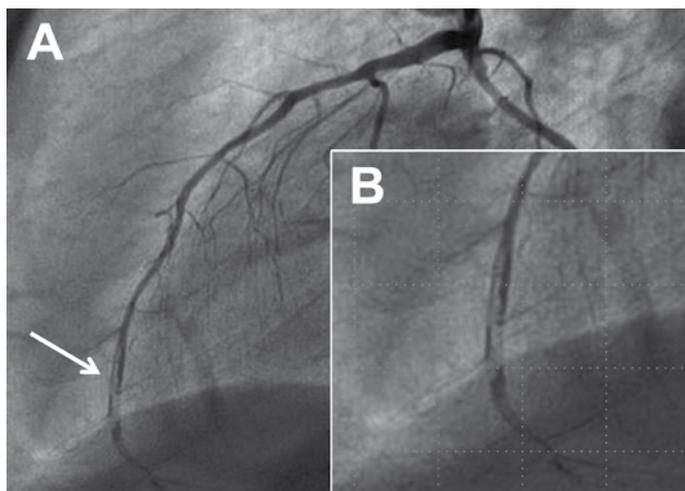


Abb. 4: 57-jähriger Mann mit Keimzelltumor und Cisplatin-basiertem Chemotherapie-Regime und Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Nachweis eines Thrombus im distalen Ramus interventricularis anterior (A, Pfeil; vergrößerter Bildausschnitt in B)

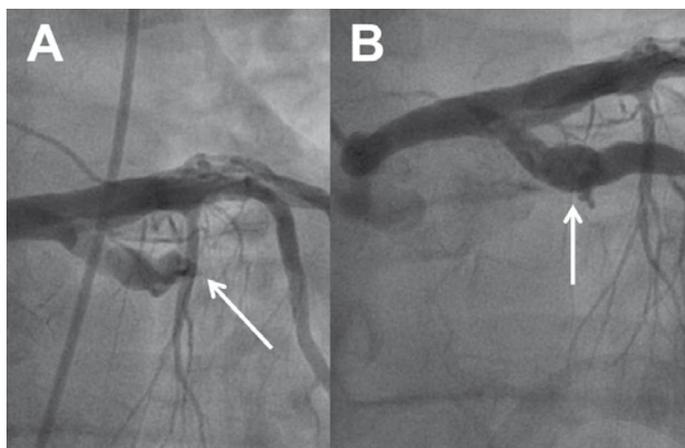


Abb. 5: 53-jähriger Mann mit lateralem ST-Hebungsinfarkt. Verschluss des proximalen RCX bei generalisiert ektatischen Koronarien (A). Die Kontrollangiografie nach Rekanalisation des RCX und 14-tägiger Heparinisierung und dualer Thrombocytenaggregationshemmung zeigt, dass der Verschluss innerhalb eines Aneurysmas aufgetreten war (B)

Entzündliche Veränderungen der Koronarien

Als Extremform einer entzündlichen Erkrankung der Koronarien ist die im Kindesalter auftretende Kawasaki-Erkrankung zu nennen. Im Zuge dieser Erkrankung kommt es zur Ausbildung von Koronaneurysmen, welche groteske Ausmasse annehmen können. Im Rahmen der akuten Erkrankung kann es zu akuten Gefäßverschlüssen infolge Thrombosierung kommen. Auch bei Erwachsenen finden sich manchmal Gefäßverschlüsse bei erheblich ektatisch veränderten Koronarien, was an einen St. n. Kawasaki-Erkrankung oder eine abortive Form denken lässt. Dabei handelt es sich nicht immer um klassische Plaque-Rupturen, sondern oft um in-situ-Thrombosen (Abb. 5). Das antithrombotische Management muss auch hier in Abhängigkeit vom Koronarbefund und der Tatsache, ob ein Stent implantiert wurde, individuell festgelegt werden. Sehr selten ist die Manifestation einer Vaskulitis (z.B. Panarteriitis nodosa) als akuter MI. In diesen Fällen finden sich multiple Koronaneurysma mit thrombotischer Okklusion eines Gefäßes.

Übersicht über verschiedene Formen nicht-atherosklerotisch bedingter Myokardinfarkte	
TAB. 1	
Spontane Koronardissektion	<ul style="list-style-type: none"> – Peripartal – Assoziiert mit Bindegeweberkrankungen (Marfan, Ehler-Danlos) oder Vaskulitiden (Lupus, panarteriitis nodosa) – Idiopathisch
Koronarspasmen	<ul style="list-style-type: none"> – Klassische Prinzmetal-Angina – Medikamentös-toxisch bedingt (z.B. 5-Fluorouracil, Cisplatin, Kokain)
Koronarembolien	<ul style="list-style-type: none"> – Endokarditis – Thrombus auf mechanischer Klappe – Embolisation eines Thrombus aus dem linken Vorhof/Vorhofsohr – Paradoxe Embolie via offenes Foramen ovale – Iatrogen: Luftembolie oder Katheter-Thrombus während diagnostischer Koronarangiografie
In-situ Koronarthrombosen	<ul style="list-style-type: none"> – Polycythemia vera – Essentielle Thrombocytopenie – Gerinnungsstörungen, z.B. anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom – Medikamentös (z.B. Cisplatin) – Nach Thorax- bzw. Koronararterien-Trauma
Entzündliche Veränderungen der Koronarien	<ul style="list-style-type: none"> – Kawasaki-Erkrankung – Panarteriitis nodosa – Takayasu-Arteriitis – Morbus Behçet
Verminderte myokardiale Sauerstoff-Versorgung	<ul style="list-style-type: none"> – Schwere Anämie – Schwere Hypotonie – CO-Intoxikation
Erhöhter myokardialer Sauerstoff-Verbrauch	<ul style="list-style-type: none"> – Phäochromocytom – Thyreotoxikose – Medikamentös-toxisch (z.B. Amphetamine, Kokain) – Tachykardie Rhythmusstörungen
Koronaranomalien	<ul style="list-style-type: none"> – Ursprung der Koronararterie aus A. pulmonalis (Bland-White-Garland-Syndrom) – Abnormer Verlauf einer Koronararterie, typischerweise rechtskoronar abgehend linke Koronararterie mit Verlauf zwischen Aorta und A. pulmonalis

Verminderte myokardiale Sauerstoff-Versorgung

Grundsätzlich kann jedes Ungleichgewicht zwischen Sauerstoff-Angebot und Sauerstoff-Bedarf zu einer myokardialen Ischämie und zum MI führen. Eine ausgeprägte Reduktion der Sauerstoff-Transportkapazität (Anämie, CO-Intoxikation, Höhenexposition) kann eine myokardiale Ischämie provozieren, insbesondere wenn auch gewisse Veränderungen an den Koronarien schon vorliegen.

Erhöhter myokardialer Sauerstoff-Bedarf

Analog kann ein erhöhter Sauerstoff-Bedarf zu einer myokardialen Ischämie bzw. einem MI führen. Typische Krankheitsbilder sind das Phäochromocytom und die Thyreotoxikose. Aber auch Medikamente können via Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs eine Ischämie auslösen (Tab. 1). Auch eine lange anhaltende Rhythmusstörung kann eine globale Ischämie triggern. Leichte Troponin-Erhöhungen nach supraventrikulären Tachykardien sind auch bei jungen Patienten häufig, obschon die Koronarien in der Regel normal sind (9).

Koronaranomalien

Schwerwiegende Koronaranomalien führen oft schon im Säuglings- oder Kindesalter zu Symptomen. Gewisse Formen werden aber erst im Erwachsenenalter manifest. Ein klassisches Beispiel ist das Bland-White-Garland-Syndrom (anomalous origin of the left coronary artery from pulmonary; ALCAPA), wo die linke Koronararterie aus dem Truncus pulmonalis statt aus der Aorta entspringt. Direkt nach der Geburt kehrt sich der zuvor antegrade Fluss in der linken Koronararterie aufgrund des tiefen Drucks in der Arteria pulmonalis um. Somit wird das Territorium der linken Koronararterie ausschliesslich über Kollateralen von der rechten Kranzarterie versorgt, was oft zu einem grossen Vorderwandinfarkt, Herzinsuffizienz und Tod im ersten Lebensjahr führt. Nur bei sehr guter Kollateralisierung und relativ kleiner linker Kranzarterie erreichen die PatientInnen das Erwachsenenalter und können dann durch Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder plötzlichen Herztod symptomatisch werden. In dieser Situation wird eine operative Korrektur empfohlen. Eine andere wichtige Anomalie ist der Ursprung der linken Kranzarterie aus dem rechtskoronaren Sinus mit Verlauf des linken Hauptstamms zwischen Aorta und Arteria pulmonalis. Bei diesen Patienten kommt es typischerweise bei körperlicher Belastung zu Ischämie und Synkopen.

Vermeintlicher nicht-atherosklerotischer Myokardinfarkt

Nicht selten steht man vor dem diagnostischen Dilemma, dass eine klare Konstellation eines MI vorliegt, dass die Koronarien aber normal sind, und dass der dem MI zugrundeliegende Mechanismus unklar bleibt. In diesem Kontext muss realisiert werden, dass die Koronarangiografie eine „Luminografie“ darstellt und die Gefässwand nicht direkt abbildet. Untersuchungen mittels Computertomografie-Koronarangiografie zeigen, dass kleinere Plaques mit der Koronarangiografie verpasst werden können, und dass somit nicht wenige unklare, nicht-atherosklerotische MIs wahrscheinlich reklassifiziert werden müssen (10).

Vermeintlicher Myokardinfarkt

In der Ära der hochsensitiven Troponin-Assays ist es sehr wichtig zu realisieren, dass nicht jeder messbare Troponin-Wert einem

MI entspricht. Das Troponin reflektiert grundsätzlich einen myokardialen Stress/eine myokardiale Schädigung, wobei der zugrundeliegende Mechanismus vorerst offen bleibt. Ein unterdessen klassisches Krankheitsbild ist die Takotsubo-Kardiomyopathie (apical ballooning), welche sich klinisch wie ein MI präsentieren kann und typischerweise bei Frauen nach psychischem und physischem Stress auftritt. Charakteristisch ist eine linksventrikuläre Wandbewegungsstörung, typischerweise eine apikale Akinesie (oder seltener eine basale oder midventrikuläre Akinesie), welche sich nicht mit einem Koronarterritorium deckt, das Fehlen einer relevanten Koronaren Herzkrankheit und die Erholung der linksventrikulären Dysfunktion im Verlauf. Das Troponin ist in der Regel nur leicht erhöht, und es kommt im EKG nicht zur Ausbildung von Q-Zacken. Eine zweite wichtige Differentialdiagnose ist die Perimyokarditis, welche sich wie ein ST-Hebungs-MI präsentieren kann. Wenn die Koronarangiografie keinen Gefässverschluss zeigt, stellt sich die Frage, ob es sich um einen MI handelt, dessen Substrat nicht mehr nachweisbar ist (z.B. Spasmus), oder eine Myokarditis. Für diese Differenzierung ist das late enhancement-Muster in der kardialen Magnetresonanztomografie hilfreich (subendokardial bei MI versus epikardial bei Myokarditis). Zudem existieren weitere Formen der myokardialen Schädigung, die insbesondere durch die modernen Troponin-Assays erfasst werden (Herzinsuffizienz, Lungenembolie, Sepsis, Niereninsuffizienz, Subarachnoidalblutung) (1). Diese Entitäten gilt es vom MI mittels klinischer Beurteilung, EKG, Echokardiografie und ggf. weiteren Untersuchungen abzugrenzen.

PD Dr. med. Micha T. Maeder

Klinik für Kardiologie
Kantonsspital St. Gallen
9007 St. Gallen
Micha.maeder@kssg.ch

✚ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Neben dem klassischen Myokardinfarkt infolge Plaqueruptur können Spontan-dissektionen, Spasmen, Embolien, in-situ-Thrombosen, Entzündungen, Koronaranomalien oder eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs bzw. eine Verminderung der Sauerstofftransportkapazität zu einem Myokardinfarkt führen
- ◆ Im Gegensatz zum atherosklerotisch bedingten Infarkt existiert für diese Entitäten keine Standardtherapie. Die Therapie richtet sich nach dem zugrundeliegenden Mechanismus
- ◆ Spontane Koronardissektionen treten typischerweise bei Frauen in der Peripartalzeit oder bei relativ jungen Frauen mit geringem Risikoprofil auf. Es ist wichtig, dass trotzdem frühzeitig an einen Myokardinfarkt gedacht wird, und dass die invasive Diagnostik zeitgerecht erfolgt
- ◆ Koronarspasmen oder -thrombosen können medikamentös bedingt sein (klassisch: 5-Fluorouracil bzw. Cisplatin). Wichtig ist eine klare Diagnose, damit das Management interdisziplinär festgelegt werden kann

Message à retenir

- ◆ A part de l'infarctus du myocarde classique en raison de la rupture de plaque des dissections spontanées, des spasmes, des embolies, des thromboses in situ, des inflammations, des anomalies coronaires, une augmentation de la demande en oxygène du myocarde ou une diminution de la capacité de transport d'oxygène peuvent amener à un infarctus du myocarde
- ◆ Contrairement à l'infarctus lié à l'athérosclérose il existe pour ces entités aucun traitement standard. Le traitement dépend du mécanisme sous-jacent
- ◆ les dissections spontanées se produisent généralement chez les femmes dans la période périnatale ou chez les femmes relativement jeunes ayant un faible profil de risque. Il est cependant important de penser à un stade précoce à un infarctus du myocarde, et que le test invasif soit fait à temps.
- ◆ Des spasmes coronaires ou thrombotiques peuvent être causés par des médicaments (les médicaments classiques: le 5-fluorouracile et cisplatine). Un diagnostic clair est important, de sorte que la gestion peut être définie de façon interdisciplinaire

Literatur:

1. Thygesen K et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67
2. Mirza A. Myocardial infarction resulting from non-atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2003;21:578-84
3. Maeder M et al. Myokardinfarkt bei jungen PatientInnen. *Schweiz Med Forum* 2004;4:1023-31
4. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010;96:801-10
5. Maeder M et al. Idiopathic coronary artery dissection: incidence, diagnosis, and treatment. *Int J Cardiol* 2005;101:363-9
6. Fanari Z et al. Comparison of in-hospital outcomes for beta-blocker use versus no beta-blocker use in patients presenting with cocaine-associated chest pain. *Am J Cardiol* 2014;113:1802-6
7. Pilgrim T et al. Death by patent foramen ovale in a soccer player. *J Invasive Cardiol* 2013;25:162-4
8. Karabay KO et al. Multiple coronary thrombi with cisplatin. *J Invasive Cardiol* 2014;26:E18-20
9. Zellweger MJ et al. Elevated troponin levels in absence of coronary artery disease after supraventricular tachycardia. *Swiss Med Wkly* 2003;133:439-41
10. Aldrovandi A et al. Computed tomography coronary angiography in patients with acute myocardial infarction without significant coronary stenosis. *Circulation* 2012;126:3000-7