

1 Einleitung

1.1 Koronare Restenose

Unter koronarer Restenose versteht man die erneute Lumeneinengung eines Herzkranzarterien-Segments nach einer zuvor erfolgreich durchgeführten koronaren Intervention, wie beispielsweise perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), Stentimplantation, Rotablation, Atherektomie oder Laserangioplastie. Sie stellt nach wie vor eine der Hauptlimitationen der perkutanen koronaren Revaskularisationstherapie dar (Califf et al. 1991; Gruberg et al. 2000).

Die Restenose ist nach konventioneller PTCA auf ein komplexes Zusammenspiel von elastischen Rückstellkräften (recoil) (Block 1990), Proliferation und Migration glatter Muskelzellen und Myofibroblasten (Neointimaformation) und lumenreduzierendem Umbau der

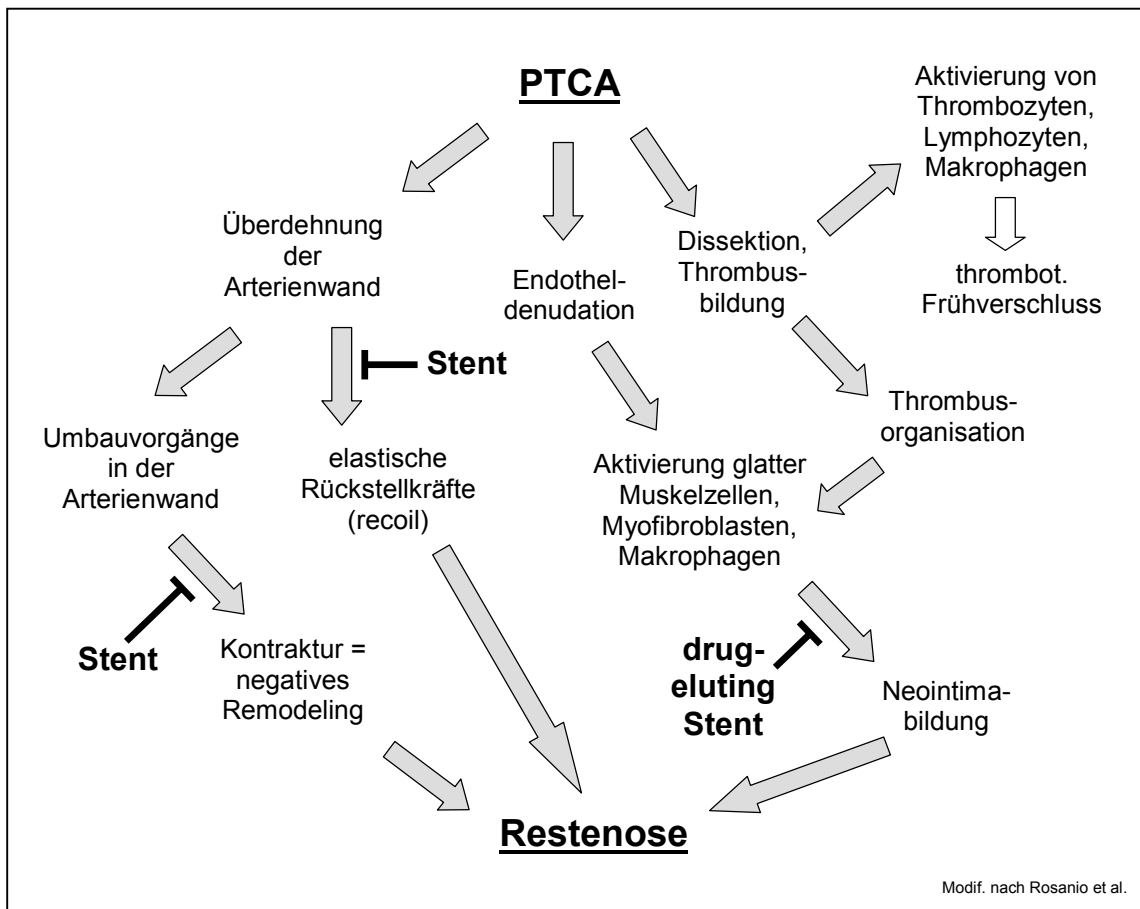


Abb. 1: Restenose-Mechanismen nach PTCA und mögliche Angriffspunkte für Stents

Gefäßwand (negativem Remodeling) zurückzuführen (Rosanio et al. 1999; Mintz et al. 1996). Die in-Stent-Restenose (ISR) hingegen ist allein durch die Proliferation und Migration von glatten Gefäßmuskelzellen und Myofibroblasten und die Produktion von extrazellulärer Matrix auf der luminalen Seite bzw. zur luminalen Seite des Stents bedingt.

Die derzeit auf dem Markt befindlichen Stents, unter ihnen vor allem die „drug-eluting stents“ (DES), sind zwar in der Lage die Restenoserate deutlich zu senken, aufgrund ihrer hohen Kosten und der limitierten Erfahrung ist ihr Einsatz jedoch noch nicht bei jedem Patienten und auch nicht bei jeder Art von Läsion sinnvoll (Faxon 2002). Darüberhinaus ist bis heute noch nichts über eventuelle kummulative Effekte bei Mehrfachimplantation solcher Stents bekannt.

Unzählige Studien haben sich in den letzten Jahren mit der Pathophysiologie und der therapeutischen Prävention der Neointimaformation nach PTCA/Stentimplantation befasst (Califf et al. 1991; Franklin & Faxon 1993; Asahara et al. 1995; Lincoff et al. 1997; Axel et al. 1997; Gradus-Pizlo et al. 1995; Shi et al. 1994), während die (Patho)physiologie des Remodelings weitgehend unbeachtet blieb. Jahrelang wurde postuliert, dass die Neointimahyperplasie die Hauptrolle in der Restenoseentstehung spielt (Liu et al. 1989; Gravanis & Roubin 1989). Diese Behauptung trifft jedoch nur noch für die Restenose nach Stentimplantation zu, denn durch tierexperimentelle und klinische IVUS-Studien (IVUS = intravascular ultrasound) konnte gezeigt werden, dass die Restenose nach PTCA hauptsächlich durch negatives Remodeling verursacht wird (Post et al. 1994; Andersen et al. 1996; Mintz et al. 1996; Isner 1994; Kakuta et al. 1994; Lafont et al. 1995).

1.2 Arteriellles Remodeling

Lange Zeit wurde angenommen, die Entstehung von arteriosklerotischen de Novo-Läsionen sei einzig und allein auf das Plaquewachstum zurückzuführen. Heute weiß man, dass dieser Vorgang komplexer ist und vom Gleichgewicht zwischen Plaquewachstum und der Fähigkeit der Arterienwand sich auszudehnen bzw. sich zusammenzuziehen, bestimmt wird. Durch Vergrößerung des Gefäßdurchmessers bzw. der Lamina elastica externa-Fläche (LEEF) kann sich die Arterienwand derart an einen wachsenden Plaque anpassen, dass es weder funktionell noch angiographisch zur Ausbildung einer Stenose kommt. Dieses Phänomen kann auch bei dauerhaft erhöhtem Blutfluss beobachtet werden, wo sich die Arterienwand den veränderten

Strömungsverhältnissen anpassen kann (Gibbons & Dzau 1994; Langille 1993).

Ausmaß und Richtung des Gefäßwandremodelings (also der Veränderung der Gefäßwandarchitektur) können variieren: sie reichen von der eben beschriebenen kompensatorischen Vergrößerung des Gefäßquerschnitts („compensatory enlargement“ oder „positives Remodeling“) bis hin zur Verkleinerung des Gefäßdurchmessers („negatives Remodeling“) (Pasterkamp et al. 1997), und es kommt auch vor, dass die Anpassungsreaktion komplett ausbleibt („failure of enlargement“). Welche Faktoren die Art des Remodeling bestimmen, ist bis dato noch nicht geklärt. Die Tatsache, dass innerhalb einer einzigen Arterie alle Ausprägungen von positivem bis hin zu negativem Remodeling vorkommen, legt jedenfalls nahe, dass lokale Faktoren für das Remodeling viel wichtiger sind als allgemeine Faktoren wie Geschlecht, Alter oder Rauchen. Basierend auf post mortem Autopsieuntersuchungen, stellten Glagov et al. 1987 die Hypothese auf, dass positives Remodeling dazu diene, drohenden Lumenverlust durch Plaquewachstum zu verhindern, dass dieser Kompensationsmechanismus allerdings dann an seine Grenzen stoße, sobald die Stenose mehr als 40 % betrage und gleichzeitig mehr als 30 – 40 % der möglichen Lumenfläche durch Plaque stenosiert seien.

Ob sich ein Gefäß der Plaquelast anpasst oder nicht, hängt sicherlich von mehreren Faktoren ab. Ein Faktor könnte die Lokalisation des Plaques im Gefäß sein, da beispielsweise die Fähigkeit einer Koronararterie zu positivem Remodeling von proximal nach distal abnimmt (Burke et al. 2002). Ein weiterer Faktor könnte sein, wie der Plaque im Gefäß angeordnet ist - konzentrisch oder exzentrisch. Arteriosklerotische Plaques sind häufiger exzentrisch in der Gefäßwand lokalisiert als konzentrisch (Glagov & Zarins 1983). Exzentrische Plaques neigen eher zu compensatory enlargement als konzentrische (Birgelen von et al. 1998). Bei exzentrischen Plaques ist der gesunde Teil der Arterienwand zu endothelabhängiger Vasodilatation in der Lage, was wiederum auf Dauer zu strukturellen Veränderungen in der Tunica media der Arterienwand führt; konzentrische Läsionen ohne gesunde Wandabschnitte sind dazu nicht in der Lage und erfahren stattdessen eine Verkleinerung des Gefäßquerschnitts (Varnava & Davies 2001; Birgelen von et al. 1998). Darüberhinaus scheint die Zusammensetzung des Plaques für das Remodeling von Bedeutung zu sein: Plaques mit Blutungen oder Entzündungszellherden, mit großen Lipidkernen oder Makrophageninfiltration führen eher zu positivem Remodeling als Plaques, die überwiegend bindegewebig

zusammengesetzt sind (Burke et al. 2002). Ein weiterer Faktor scheint die Geschwindigkeit des Plaquewachstums zu sein (Varnava 1998): nach einer subklinisch verlaufenen Koronarthrombose wächst der Plaque vermutlich so schnell, dass die Arterienwand nicht ausreichend Zeit zur Reorganisation hat (bis zu 70 % der hochgradigen Stenosen kommen an der Stelle einer abgeheilten Plaqueruptur und Thrombose vor) (Davies 1998).

Für die Entstehung einer hochgradigen Stenose bedarf es also offensichtlich eines komplexen Zusammenspiels aus Plaquewachstum, -größe, -lokalisation, und -zusammensetzung und der erschöpften Fähigkeit der Arterienwand zu positivem Remodeling (Davies 1998).

1.3 Remodeling nach Ballon-Angioplastie

Die Pathophysiologie der Stenoseentstehung nach einer Katheterintervention (Restenose) unterscheidet sich zwar in einigen Teilprozessen von der langsam entstehenden Arteriosklerose, arterielles Remodeling ist jedoch auch dabei maßgeblich am Langzeitergebnis beteiligt (Mintz et al. 1996; Casscells et al. 1994). Im Unterschied zur Arteriosklerose wird hier jedoch überwiegend negatives Remodeling beobachtet (Post et al. 1994; Andersen et al. 1996; Mintz et al. 1996; Isner 1994; Kakuta et al. 1994; Lafont et al. 1995) und nur gelegentlich kann bei follow-up-Untersuchungen nach PTCA eine Vergrößerung der LEE-Fläche, also positives Remodeling, gesehen werden (Mintz et al. 1996). Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine unzulängliche Anpassungsreaktion der Arterienwand auf die, in diesem Falle, durch den Ballon verursachte Verletzung (wie z.B. Endothelabrasion, Ruptur der Lamina elastica interna (LEI), teilweise auch tiefer gehende Verletzungen bis in die Media, und seltener sogar Ruptur der LEE). Diese Verletzungen rufen eine Gewebeantwort mit intramuraler Thrombusbildung, -organisation und konsekutiver Neointimaformation hervor (Kakuta et al. 1994). Die an der geschädigten Stelle eingeströmten Plasma-Lipoproteine werden im Gewebe zu ihren Oxidationsprodukten umgewandelt, und oxidierte Lipoproteine bzw. die beinhalteten Lipide sind wiederum in der Lage, die endothelabhängige Relaxation zu vermindern (Lafont et al. 1995). Dies könnte eine Ursache für negatives Remodeling nach Gefäßverletzung sein. Zusätzlich führt die Gefäßwandheilung nach PTCA zu einem veränderten Flächenverhältnis von Adventitia und Neointima/Media zugunsten der Adventitia. Diese relative Dominanz der Adventitia ist assoziiert mit strukturellen Veränderungen (vorstellbar wie ein starrer, äußerer Schaft) und trägt

dazu bei, dass das positive Remodeling nicht stattfinden kann. Eine Ballondilatation provoziert in der Adventitia eine 3 bis 7 Tage andauernde Proliferationsantwort von hauptsächlich Fibroblasten und Myofibroblasten (diese Reaktion ist offensichtlich auf die Verletzung durch Dilatation beschränkt, da sie bei Endotheldenudationsmodellen nicht beobachtet werden kann), und in glatten Muskelzellen und Myofibroblasten wird eine verstärkte Synthese von Kollagen, Elastin und Glucosaminoglykanen bewirkt (Scott et al. 1995; Doornekamp et al. 1995; Sibinga et al. 1997; Karim et al. 1995). Kollagen wiederum ist Hauptkandidat für die Kontraktur der Arterie nach einer Verletzung, da es in der Lage ist, ein kontraktiles Maschenwerk zu bilden. Und von den drei Schichten einer Arterie ist die Adventitia diejenige, die am meisten Kollagen enthält (Ehrlich et al. 1991).

Die Untersuchung der Adventitia nach PTCA, die Bestimmung ihres Gehalts an Kollagen, Elastin und Myofibroblasten, und die Korrelation dieser Ergebnisse mit den zugehörigen LEE-Flächen, scheint daher für die Aufklärung des Phänomens Remodeling besonders interessant zu sein.

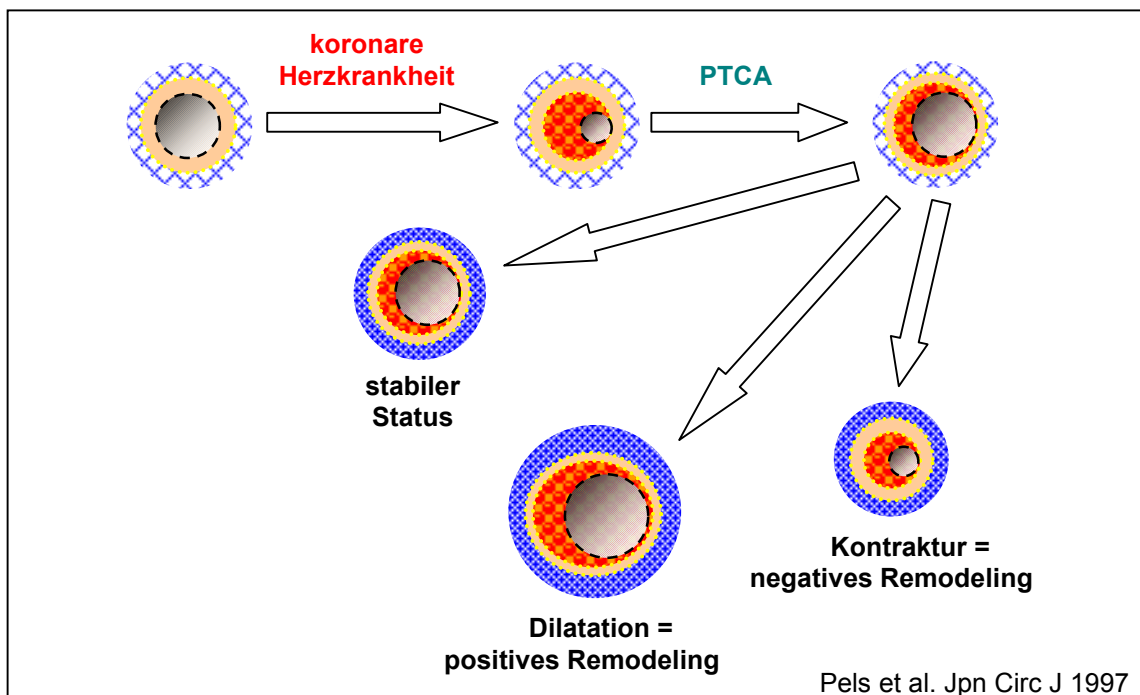


Abb. 2: Remodeling als Reaktion der Gefäßwand auf eine Ballondilatation