

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit und Restenose

Nach wie vor stellt die koronare Herzerkrankung (KHK) die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland dar. Aufgrund ischiämischer Herzkrankheiten wurden 1995 insgesamt 794´615 Patienten vollstationär behandelt. Die Inzidenz wird heute mit ca. 200´000 Patienten pro Jahr angegeben (109).

Neben den allgemein akzeptierten kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, Rauchen, Dyslipidämie und der arteriellen Hypertonie ist die Atherosklerose zunehmend in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt und bildet die Grundlage für die meisten Gefäßerkrankungen im Bereich der Koronarien. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei vor allem die Zusammensetzung der artherosklerotischen Plaques. Erfolgt eine Erosion oder Plaqueruptur, kann als Folge eine Stabilitätseinbuße resultieren, welche mit einer lokal erhöhten Thrombogenität verbunden ist. Bei Patienten mit KHK kann dies zu akuten kardialen Ereignissen führen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit thrombotischen Komplikationen wie instabile Angina pectoris oder dem akuten Myokardinfarkt stehen. Im Rahmen der interventionellen Kardiologie kann dieses Ereignis auch artifiziell durch eine Angioplastie provoziert werden (17).

Die WHO untersucht in ihrer MONICA-Studie in 21 Ländern die Zusammenhänge zwischen der KHK und entsprechenden Risikofaktoren bei Männern und Frauen im Alter zw. 35 Jahren und 64 Jahren. Auf dem Europäischen Kardiologenkongreß in Wien 1998 wurden die Ergebnisse der 10-Jahres-Analyse vorgestellt. Sie zeigen folgende Tendenz (26, 145):

- Zunahme der Adipositas innerhalb des Studienkollektivs.
- Abnahme der Herzerkrankung mit Ausnahme in den östlichen Ländern.
- Einsatz effizienter Therapiestrategien.
- Reduktion der Blutdruckwerte und des Nikotinkonsums, jedoch mit großen geschlechtsspezifischen Unterschieden.

Die zwei wichtigsten Säulen in der Behandlung der KHK sind die Pharmakotherapie und die chirurgische Intervention. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) wurde, nach ihrer Einführung durch Andreas Grüntzig im Jahr 1977, als dritte Säule für die Behandlung der KHK aufgenommen (136). Als ergänzende Therapiemöglichkeit führte Ulrich Sigwart 1987 den Koronarstent zur Behandlung eines akuten Verschlusses und der Restenose ein (121). Diese Methoden beider Methoden haben sich innerhalb der letzten Jahre etabliert und ihre Anwendung verzeichnet einen steten Anstieg. Besonders deutlich wird diese Entwicklung in der Erfassung der Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Hierbei stellen die Patienten mit einer KHK die größte Gruppe invasiv untersuchter Patienten. Für stationäre Patienten, welche älter als 65 Jahren sind, ist die Herzkatheterdiagnostik die häufigste Intervention überhaupt (193). Bezogen auf die Gesamtzahl der Koronarinterventionen betrug die Zahl der Stentimplantationen durchschnittlich 18,9% (23 - 25). Jedoch steigt diese Zahl stetig an und liegt aktuell in Gesamteuropa bei 51% (213).

Die REST-Studie verdeutlicht, daß PTCA-Patienten mit Stentimplantation, insbesondere im Hinblick auf die Sekundärprävention einer Restenose, von dieser Behandlungsstrategie profitieren (50, 51). Diese Beobachtung spiegelt sich ebenfalls in den beiden Studien STRESS und BENESTENT (13, 15) wieder. In multizentrischen Untersuchungen wurde die Behandlung von de-novo-Stenosen in nativen Gefäßen nach Ballondilatation mit der Stentimplantation verglichen. Im Vergleich zur alleinigen Ballondilatation, konnte die Stentimplantation eine 10% niedrigere In-Stent-Restenoserate verzeichnen (32% versus 22% bzw. 42% versus 32%). Hierbei betrug die Komplikationsrate 13,5% für schwere Blutungen und 3,5% für subakute Stenthrombosen. Zusätzlich konnte in der STRESS-Studie beobachtet werden, daß bei 80,5% der angiographierten Patienten innerhalb eines Jahres kein ACB oder eine erneute Revaskularisation erforderlich wurde bzw. sich kein akutes kardiales Ereignis wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt ereignete. Die weitere Beobachtung der Langzeitergebnisse bestätigt die - im Vergleich zur Ballondilatation - niedrigere Stenoserate (14, 16, 31). Aufgrund der fortschreitenden technischen Entwicklung und Erfahrungszunahme der jeweiligen Untersucher liegt die primär

angiographische Erfolgsrate der PTCA heute bei > 90%. Entsprechende Empfehlungen für die Durchführung einer PTCA werden hierzu von der American Heart Association und dem American College of Cardiology herausgegeben (147).

Dennoch liegt die Zahl der Reinterventionen weiterhin auf hohem Niveau. Insbesondere die zunehmende Ausweitung des PTCA-Indikationsspektrums auf Hochrisikopatienten mit hoher Komorbidität und komplexer Koronarmorphologie und/oder Mehrgefäßerkrankungen trägt einen nicht unerheblichen Anteil an der hohen Reinterventionsrate der PTCA mit/ohne Stentimplantation bei, welche trotz medikamentöser Maximaltherapie, heute bei 30% - 50%, sistiert (28, 67, 225 - 227). In Abhängigkeit von der Gefäßgröße, Lage, Art der Läsion und Vorbehandlung kann die Restenoserate jedoch bis zu 73% betragen. In-Stent-Restenosen, welche mit konventioneller PTCA therapiert werden, weisen eine wiederholte Restenoserate bis zu 85% auf (87). Die Restenose stellt somit in der interventionellen Kardiologie eine wesentliche methodologische Limitation dar (18 -20, 61, 215, 221).

Eine weitere Therapieoption bietet die direktionale Atherektomie (DCA). In der Optimal Atherectomy Restenosis Study (OAR-Studie) wurde ein optimales Ergebnis der Residualstenose von < 15% angestrebt. In diese multizentrischen Studie wurden insgesamt 199 Patienten mit 213 de-novo Läsionen oder Restenoseläsionen randomisiert und entsprechend dem Studiendesign unter IVUS Kontrolle mit Hilfe der DCA therapiert. Bei einer Residualstenose > 15% wurde die PTCA als zusätzliche Therapie eingesetzt. Nach sechs Monaten betrug die Restenoserate 28,9%. Die prozentuale Verteilung der Stenosen bei Koronarstenosen in der OAR-Studie ist in Tabelle 1 dargestellt (159):

Stenoseort	Stenoseverteilung [%]
Ramus Interventricularis anterior	54%
Right coronary artery	31%
Ramus circumflexus	14%
Left main coronary artery	1%

Tabelle 1: Darstellung der prozentuale Stenoseverteilung in den Koronarien in Abhängigkeit vom Stenoseort (LCA, RIVA, RCX und RCA) bei 199 Patienten mit 213 de-novo Läsionen in der OAR-Studie.

Neben den oben aufgezeigten Therapieoptionen rücken zunehmend therapeutische Alternativverfahren wie lokale Applikationssysteme (66), Rotablation (32), transmyokardiale Laserrevaskularisation (TMLR) (33) und Radiotherapie (34 - 35, 137, 223, 224, 229) in den Mittelpunkt des Interesses. Zusätzlich werden der Genterapie (48, 150), Angiogenese durch den human Fibroblastenwachstumsfaktor (hFGF, 22) und der Behandlung chronischer Infektionen, welche zum Beispiel durch Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalievirus verursacht werden, weitere Impulse zugeschrieben. Diese stehen in momentaner Diskussion über ihren Stellenwert und bilden möglicherweise neue Ansatzpunkte in der Behandlungsstrategie der KHK (36 –38, 220).

1.2 Weiterführende Diagnostik in der Behandlung der KHK

1.2.1 Quantitative Koronaranalyse (QCA)

Nach wie vor ist der genaue Mechanismus, welcher schließlich zum therapeutischen Erfolg der PTCA führt, noch nicht ausreichend erklärt (68, 69). Bis heute blieben jegliche pharmakologische und experimentelle Anstrengungen, sowohl die Reinterventionsrate als auch die Restenoserate zu senken, erfolglos.

Die Restenose wird in histologischer Hinsicht als intimale Myozytenproliferation mit der Synthese extrazellulärer Matrix verstanden, die schließlich zu einer Intimahyperplasie führt. Dieser, sich auf zellulärer Ebene abspielende Prozeß, spiegelt sich in einer Reduktion des minimalen luminalen Diameters (MLD) zwischen dem angiographischen Ergebnis nach PTCA mit/ohne Stentimplantation und der angiographischen Kontrolluntersuchung wieder. Der Zeitraum für eine Kontrolluntersuchung nach einer Angioplastie wird in der Literatur mit 6 Monate angegeben (164). 273 konsekutive Patienten mit insgesamt 339 Stenosen wurden auf ihre hämodynamische Bedeutung ihrer Stenosen hin ausgewertet. Ein Vergleich zwischen der digitalen quantitativen Angiographie und der visuellen Einschätzung ergab folgendes Bild: Bei 251 Stenosen (74%) wurde eine Stenose von > 60% geschätzt. Die Diameterstenose der entsprechenden Läsion wurde in 30% - 55% unterschätzt und in 55% - 99% überschätzt. Gerade diese breite Varianz in der Beurteilung einzelner Stenosen stellt die interventionelle Kardiologie vor ein entscheidendes Problem: Insbesondere grenzwertige Stenosen mit einer Lumenreduktion zwischen 50% - 60% sind unpräzise und wenig reproduzierbar darstellbar. Zusätzlich weisen diese grenzwertigen Stenosen eine erhebliche Gefahr einer akzellerierten Restenose auf. Somit sollte gerade bei diesen grenzwertigen Stenosen von einer Dilatation abgesehen werden (175). Aus diesen und weiteren Ergebnissen läßt sich folgern, daß die visuelle Interpretation eines Angiogramms besonders bei Stenosen zwischen 50% - 60% an ihre Grenzen stößt, da im Vergleich zur quantitativen Vermessung und der visuellen Einschätzung von Koronarstenosen erheblich variieren kann (173 - 174). Mit Hilfe der QCA können bei der Koronarangiographie sowohl interobserver als auch intraobserver Meßfehler

ausgeglichen werden. Die QCA liefert somit ein objektiviertes und reproduzierbares Ergebnis der anatomischen Koronarverhältnisse und des Gefäßverlaufs (70).

Die Methode der QCA basiert zum einen auf der Dichtemessung und der Erfassung der Grenze zwischen dem Lumen und Endothel in frontaler und lateraler Projektionsebene und der anschließenden Umrechnung mit Hilfe einer Bezugsgröße in absolute Werte, welche wiederum einen Vergleich der einzelnen Stenosen in ihrem Verlauf erlauben. Zum anderen ermöglicht der Kontrastvergleich zwischen einem "normalem Segment" und einem pathologisch verändertem Segment die Quantifizierung des Stenosegrades.

Die Meßqualität der QCA wird durch die eigentliche Größe des MLD, die limitierte Abgrenzbarkeit der Stenosekontur gegenüber der Umgebung, die quantitativen Läsionsmerkmale und über prozedurale Faktoren, wie die Einstellung des Zoomfaktors, beeinflusst und bestimmt (169). Der Referenzdiameter (RD) setzt sich aus der Interpolation zwischen dem distalen und proximal dilatierten Areal als Veränderung des MLD zusammen und ermöglicht so eine spätere Patientenzuordnung in unterschiedliche Gruppen.

Die Einteilung der einzelnen Koronarsegmente mit Hilfe der quantitativen Analyse erfolgt anhand der CAAS-Klassifikation (77). Jede Stenose wird in einem lateralen und frontalen enddiastolischem Bild (frame) festgehalten. Anschließend erfolgt die Auswahl einer Vorzugsebene, mit dessen Hilfe das kontrollangiographische Ergebnis 6 Monate nach Intervention mit dem Ergebnis direkt nach der Intervention verglichen wird. Unterschiede bei der Wahl einzelner Interventionstechniken (PTCA mit/ohne Stentimplantation) spiegeln sich in einem entsprechendem Lumengewinn wieder, wobei der akute Lumengewinn (*acute gain*) im Vergleich zur alleinigen PTCA in der Stentgruppe deutlich größer ausfällt. Jedoch wurde in der Stentgruppe bis zur Kontrollangiographie, welche in der Literatur mit durchschnittlich 6 Monaten angegeben wird, eine verstärkte Lumenabnahme (*late loss*) beobachtet. Der verbleibende Lumengewinn (*net gain*), welcher anfänglich deutliche Vorteile für die Stentimplantation gegenüber der alleinigen Angioplastie (PTCA) aufweist, reduziert

sich innerhalb des Kontrollzeitraumes von 6 Monaten zunehmend und wird schließlich nur noch grenzwertig signifikant (152). Der prozentuale Anteil des *net gain* wird über folgende Formel berechnet (27, 137):

$$\text{net gain} = (1 - (\text{MLD}/\text{RD})^2) \times 100$$

1.2.2 Intravaskulärer Ultraschall (IVUS)

Ein mit Kontrastmittel gefülltes Lumen erlaubt bei der angiographischen Darstellung nur eine beschränkte Aussage über die eigentliche Gefäßwandstruktur. Mögliche Gefäßwandläsionen, welche häufig von komplexer und exzentrischer Natur sind, lassen sich nicht oder nur unzureichend dokumentieren. Zusätzlich nimmt die Aussagefähigkeit mit steigender Irregularität des Lumens ab, so daß atherosklerotische Wandveränderungen durch die Angiographie unterschätzt werden können. Diese diagnostische Lücke kann durch die Verwendung eines intravaskulären Ultraschall (IVUS) geschlossen werden (156 - 157, 162). Kalzifizierende Plaques werden vom IVUS mit einer Sensitivität von 97% und Spezifität von 80% erkannt. Nicht-kalzifizierende Plaques bleiben unerkannt. Der Kalknachweis in den Koronarien korreliert mit der Plaqueausdehnung im Gefäß und stellt die eigentliche Domäne des IVUS dar (94 - 95). Gerade bei komplexer Stenosemorphologie liefert der IVUS wichtige Erkenntnisse über die Gefäßwandmorphologie als Ort des eigentlichen Geschehens, Beurteilung der Stenose beziehungsweise Restenose und läßt eine Aussage über das postinterventionelle Ergebnis zu. Die Sensitivität ist hierbei wesentlich höher als bei der alleinigen angiographischen Darstellung der Koronarien und ermöglicht eine qualifizierte Beurteilung des Gesamtbildes (195).

Die intraluminale Darstellung erfolgt unter Ausnutzung des piezoelektrischen Effektes. Anhand der Anregung von Ultraschallkristallen mit Frequenzen zwischen 10 - 40 MHz und einer durchschnittlichen Geschwindigkeit von 1500 m/s. Beim Durchgang durch Medien unterschiedlicher Dichte werden die Ultraschallwellen

nach den Gesetzen der Reflexion und Brechung moduliert. Der Radius eines zur Darstellung von Koronarien verwendeten IVUS (30 MHz-Katheters) liegt bei 4 mm (104).

Die Einführung des intravaskulären Ultraschalls in den Bereich der invasiven Kardiologie ermöglicht somit die in vivo Darstellung von Gefäßquerschnittsbildern und - in Abhängigkeit von der Komplexität der Stenosemorphologie - ein im direkten Vergleich zur Angiographie und QCA Zugewinn an Informationen. Somit besitzt der IVUS als ergänzendes Diagnostikum bei der Behandlung der KHK und Restenose einen hohen Stellenwert (101, 163).

Zwei Studien konnten bei der Darstellung des Lumens und der Gefäßwand eine enge Korrelation zwischen der in vivo Darstellung des IVUS und dem histologischen Korrelat zeigen. Zusätzlich bietet der IVUS bei der Beurteilung der Stenosemorphologie entscheidende diagnostische Vorteile: Zum einen konnte die Wanddicke und Ausdehnungen von Läsionen bzw. Plaques quantifiziert und deren Oberflächenbeschaffenheit genau charakterisiert werden, so daß sich im weiteren Verlauf, so die Auswahl des geeignetsten interventionellen Verfahrens treffen läßt. Zum anderen ermöglicht der IVUS direkt vor Ort, d.h. direkt postinterventionell, das Dilatationsergebnis mit der verbleibenden Restplaquefläche zu beurteilen und die zum Teil radiologisch schlecht sichtbare Stententfaltung zu verifizieren (102 - 104, 161, 228).

Als ein Prädiktor für das Entstehen einer Rezidivstenose nach PTCA konnte der primär unzureichende Lumengewinn nach Angioplastie definiert werden. Dieses Erkenntnis wurde im Rahmen der COULT-Studie und in einer Arbeit von Colombo bestätigt. Die COULT-Studie zeigt, daß in einem hohen Prozentsatz die Stents nicht richtig anmoduliert waren. Die Autoren brachten dieses Ergebnis in Zusammenhang mit der hohen Restenoserate. Darüber hinaus wurde eine Zunahme des initialen Lumengewinns unter Verwendung von überdimensionalen Ballonkathetern und anhand einer IVUS-Kontrolluntersuchung nachgewiesen (62 - 63, 122).

Eine Untersuchung von Mudra und Mitarbeitern aus dem Jahre 1994 an 20 Patienten mit Palmaz-Schatz Stentimplantation unter IVUS Kontrolle verdeutlicht, daß der MLD im Vergleich zur Angioplastie ein geringeres Lumen ($2,15 \pm 0,23$ mm versus $2,63 \pm 0,26$ mm, $p < 0,0001$) aufweist. Der Einsatz des IVUS führte zu einer Zunahme des Stentquerschnitts von $40\% \pm 15\%$, jedoch wurde dieser Lumentzugewinn mit einer durchschnittlichen Verlängerung der Interventionsdauer von durchschnittlich 21 Minuten erkauft. Die Autoren spekulierten, daß der Zuwachs des Stentquerschnitts einen Einfluß auf die Komplikationen der subakuten Stentthrombose und Restenose haben könnte (160).

1.3 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist ein sich über Jahrzehnte entwickelnder Prozeß, welcher als Ausgangspunkt für mögliche Gefäßwandveränderungen in Betracht kommt, wobei insbesondere die Krankheitsprogression der Atherosklerose mit genetischen Ursachen und Umweltfaktoren assoziiert ist, welche ein individuelles Risikoprofil jedes einzelnen Patienten ergeben. Darüber hinaus können Gefäßeinengung mit hämodynamisch relevanten Stenose vorkommen.

In Abhängigkeit der heute allgemein akzeptierten kardiovaskulären Risikofaktoren führt dies zu einer Krankheitsprogression. In diesen Prozeß sind neben den Endothelzellen, Gefäßmyozyten, Monozyten und Thrombozyten involviert. Die Atherosklerose ist hierbei ein sich primär auf die Intima beschränkender Prozeß, welcher sich erst im späteren Verlauf auf die Media ausweitet und zu Entzündungen und Verkalkungen den sogenannten artherosklerotischen Plaques führt und in eine akzellerierte Atherosklerose münden kann (177, 185).

Die atherosklerotischen Veränderungen bestehen zum einen aus eingewanderten Monozyten aus der Intima, die sich dort zu Makrophagen differenzieren und oxidiertes LDL (oxLDL) aus ihrer Umgebung im Zytoplasma anreichern. Im weiteren Verlauf wandeln sich die mit oxLDL angereicherten Makrophagen zu Schaumzellen (fatty streaks) um. Zum anderen bilden aus der Media eingewanderten Gefäßmyozyten und Fibroblasten die fibrösen Plaques.

Histologische Untersuchungen zeigen, daß die Plaques aus einem Kern und einer Barriere zum Lumen, der *cap*-Region, bestehen. Entscheidend für die Plaquestabilität ist sowohl der Lipidgehalt im Kern, als auch der Fibringehalt und die Quantität an Makrophagen und Myozyten in der *cap*-Region. Myozyten produzieren Kollagenfibrillen, welche wiederum von aktivierten Makrophagen abgebaut werden und so - bei einem Mißverhältnis der einzelnen Komponenten - zur intimalen Hyperplasie führen können. Darüber hinaus ist gerade die lumenwärts gerichtete *cap*-Region durch vaskuläre Einflüsse einer permanenten mechanischen Belastung ausgesetzt (144). Schreitet die Anlagerung der artherosklerotischen Plaque weiter fort, so sind neben den oben genannten Zellen auch Lymphozyten nachweisbar. Auf die Plaquestabilität nehmen insbesondere die Zusammensetzung der Plaquekapsel und dessen *cap*-Struktur, sowie auf die Plaque wirkende mechanische Kräfte Einfluß. Als Folge einer Ruptur oder Erosion droht der Stabilitätsverlust der gesamten Plaque und somit auch ein Fortschreiten der Atherosklerose, verbunden mit einer erhöhten Thrombogenität.

1.4 Risikofaktoren für die Restenoseentstehung

Seit längerer Zeit sind klassischen Risikofaktoren für die Entstehung einer Restenose bekannt und allgemein akzeptiert. In der Framingham Studie aus dem Jahre 1950 konnte individuelle Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK bei primär gesunden Patienten charakterisiert werden (218). Im Einzelnen zählen hierzu: Diabetes mellitus, Angina pectoris, frischer Myokardinfarkt, Stenosemorphologie und Stenosenlänge (152, 153). Darüber hinaus sind eine Reihe genetischer Veranlagungen sowie beeinflussbarer Größen verantwortlich, die einzeln oder gemeinsam zu einem erhöhtem Risiko einer Restenoseentstehung beitragen. Hierzu zählen: Geschlecht, Alter, Östrogenkonzentration, Adipositas (Body-Mass-Index =BMI), Fibrinogenspiegel (>300 mg/dl), Rauchen, familiär gehäufte artherosklerotische Vorerkrankung(en), LDL-Spiegel, Lipoprotein a und C-reaktives Protein (29 - 30, 110 - 112, 123, 147, 152 - 153, 183, 210).

Insbesondere der Fibrinogenspiegel rückt in letzter Zeit in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen. So zeigte die European-Concerted-Action-on-

Thrombosis-Angina-Pectoris Studie (ECAT-AP-Studie) (123), daß Fibrinogen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenose darstellt. In Abhängigkeit von genetischen Veränderungen und Umwelteinflüssen ergeben diese Faktoren gemeinsam ein individuelles Risikoprofil (183).

Auch in einer Untersuchung von Montalescot und Mitarbeiter (30) wurde der Fibrinogenspiegel als unabhängiger Risikomaker für die Restenose identifiziert. Hierbei wurden 107 Patienten im Anschluß an eine Angioplastie konsekutiv untersucht. Die Veränderungen des MLD wurde mit Hilfe der QCA analysiert und die Patienten anhand von vier Restenosekriterien in folgende Gruppen unterteilt.

- (a) Ein Verlust von mehr als 50% des initialen Lumengewinns.
- (b) Ein Durchmesser von mehr als 50% bei der Kontrollangiographie.
- (c) Eine Veränderung von mehr als 0,72 mm in dem Zeitraum zwischen der PTCA und der Kontrollangiographie (30, 70).
- (d) Definition (a) und (b).

Der Fibrinogenspiegel wurde vor der Angioplastie, direkt im Anschluss und 6 Monaten nach der Angiographie in einer Kontrolluntersuchung gemessen. Patienten mit einem Fibrinogenspiegel von $>3,5$ g/l wiesen signifikant höhere Restenoseraten auf, als Patienten mit einem Fibrinogenspiegel von $<3,5$ g/l (für (a) 55% versus 22%, $p=0,001$, für (b) 68% versus 31%, $p=0,002$, für (c) 63% versus 37%, für (d) $p=0,01$ für, 74% versus 26%, $p=0,002$). Die enge Korrelation zwischen dem erhöhten Fibrinogenspiegel und dem Auftreten einer Restenose bei Patienten mit einem Fibrinogenspiegel von $>3,5$ g/l führte anhand der von den Autoren durchgeführten multiplen Regressionsanalyse zur Identifizierung des Fibrinogenspiegels als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Restenose (30).

Als weitere Tatsache läßt sich feststellen, daß die Anzahl erkrankter Patientinnen im Vergleich zu der Anzahl an erkrankten Patienten gering ist. In Abhängigkeit weiterer Risikofaktoren läßt der Wert des C-reaktiven Proteins - insbesondere bei Frauen - eine Aussage über zukünftige vaskuläre Erkrankungen zu. Dies führt zur Hypothese, daß das Geschlecht einen Einfluß auf die Plaquemorphologie hat (17, 212).

Hasdai und Mitarbeitern untersuchten retrospektiv in ihrer 1997 publizierten Studie den Einfluß des Raucherverhaltens auf den Langzeiterfolg nach durchgeführter PTCA mit gutem Primärergebnis innerhalb des Untersuchungszeitraums von 16 Jahren. Hierbei wurde deutlich, daß Patienten, welche nach der PTCA ihr Rauchverhalten nicht aufgaben, ein höheres Risiko besaßen einen primären Endpunkt wie z.B. Myokardinfarkt oder Tod zu erleiden, als die entsprechende Kontrollgruppe (relatives Risiko für das Ereignis Myokardinfarkt: 1,76, 95% Konfidenzintervall [1,37 - 2,26], relatives Risiko für das Ergebnis Tod: 1,44, 95% Konfidenzintervall [1,02 - 2,11], 134).

In der EPILOG-Studie wurde insgesamt 2792 Patienten eingeschlossen, hiervon hatten 638 Patienten (23%) als Nebendiagnose einen Diabetes mellitus. Die Einteilung erfolgte in eine Diabetesgruppe und eine Nichtdiabetesgruppe. Zwischen den beiden Gruppen wurde eine erhöhte Thrombozytenaktivierung sowie eine verstärkte Expression des Gp IIb/IIIa Komplexes auf der Thrombozytenoberfläche festgestellt (130, 131).

Nach einer Untersuchung von Aronson liegen die Ursachen der verstärkten Intimahyperplasie in einer gestörten Thrombozytenfunktion, endothelialen Dysfunktion, Störungen der endogenen Thrombolyse, sowie eine vermehrte Freisetzung von Wachstumsfaktoren (z.B. insulin-like growth factor, 116).

Repräsentative Daten aus der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer) liegen für die Prävalenz von Risikofaktoren vor (90, 91). Wie in der Nurses Health Study gezeigt wurde, bedeutet der ansteigende Konsum von Zigaretten bei der weiblichen Bevölkerung eine Risikoerhöhung für das Auftreten koronarer Ereignisse (92). Zusätzlich lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Diagnostik eruieren, welche nicht zuletzt in der MONICA-Studie gezeigt werden konnten (26, 93, 145).

1.5 Pathophysiologie der Restenose

Die Pathophysiologie der Restenose ist noch nicht endgültig geklärt. Neuere Studien lassen jedoch den Schluß zu, daß es sich hierbei um atherosklerotische Veränderungen der Intima als Antwort auf eine vorher durchgeführte Angioplastie handelt und somit iatrogenen Natur ist. Für den sich anschließenden Heilungsprozeß spielen insbesondere die *Thrombozytenadhäsion* und *Thrombozytenaggregation* eine entscheidende Rolle (164).

Eine durch PTCA mit/ohne Stentimplantation hervorgerufene Gefäßverletzung führt initial zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit der Expression von Il-1 und Il-6 (182, 222). Zum anderen stellt die freigelegte endotheliale und/oder subendotheliale Matrix eine thrombogene Oberfläche dar. Innerhalb von Sekunden führt dieses Ereignis über entsprechende Agonisten zur Thrombozytenaktivierung. Zusätzlich erfolgt eine Veränderung im Bereich der Thrombozytenmembranoberfläche, welche schließlich zur eigentlichen Reaktion, der Thrombozytenadhäsion und im weiteren Verlauf zur Thrombozytenaggregation führt (56 - 58, 82). Diese Reaktion wird als "*response-to-injury*" These verstanden (177). Innerhalb der folgenden 6 Monate nach PTCA mit/ohne Stentimplantation erfährt der therapierte Gefäßbereich eine Modulation, welche in eine Restenose münden kann. Nach mehreren Studien ereignet sich der größte Teil dieser Veränderung (*Remodeling*) innerhalb der ersten drei Monate. Nach weiteren 3 Monaten erreicht die Restenose ein Plateau, wobei ein weiteres Fortschreiten der Restenose in mehreren Untersuchungen nicht beobachtet werden konnte, so daß eine Progression 6 Monate nach der Angioplastie von den entsprechenden Autoren nicht mehr erwartet wird (28, 76, 135).

Der Restenoseverlauf erfolgt in drei Stufen, wobei die Übergänge fließend sind. In der ersten Stufe kommt es aufgrund der Gefäßwandelastizität unmittelbar in dem Bereich der Dilatation zu Rückstellbewegungen dem sogenannten "*elastic recoil*" Phänomen. Darüber hinaus ist in den ersten 14 Tage eine frühe lokale Thrombusbildung zu beobachten, welche durch gerinnungsaktivierende Mediatoren (Diphosphate, Fibrinogen, Fibronectin, von-Willebrand-Faktor (vWF)) aus den adhärennten Thrombozyten unterhalten wird (56, 60).

Der vWF nimmt bei diesem Prozeß eine Schlüsselstellung ein. Zum einen stellt er den Kontakt zwischen der thrombogenen, subendothelialen Oberfläche und den Thrombozyten über den Gp Ib-IX-V Komplex her, zum anderen aktiviert der vWF den Gp IIb/IIIa Komplex (133). Darüber hinaus zeigt sich eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Gefäßwandverletzung und dem Ausmaß der lokalen Thrombozytenaggregation (58).

Vermittelt durch mitogene Faktoren regt der von-Willebrand-Faktor Myozyten zur Proliferation an (132). Sie verlassen ihr synthetische Stadium (k-Phänotyp) und gehen in das proliferative Stadium (m-Phänotyp) über (59, 187). Zusätzlich ermöglicht die Produktion der extrazellulären Matrix in der Intima die Bildung von Proteoglykanen (60, 124) und so ein verstärktes Plaquewachstum mit entsprechender Reduktion des Gefäßlumens: Hieraus resultiert die Entstehung der *initialen Hyperplasie*. Dieser Vorgang kann über eine Gefäßerweiterung (kompensatorisches Remodeling) vorläufig ausgeglichen werden (99).

Die zweiten Stufe schließt sich für den Zeitraum von 2 bis 12 Wochen an. Sie geht mit einer gesteigerten Replikation und Matrixsynthese, welche für die Pathogenese der Restenose von Bedeutung ist, einher. Autokrine und parakrine mitogene Faktoren aus Thrombozyten, Myozyten, Makrophagen, Endothelzellen und Leukozyten setzen PDGF, TGF- β , FGF, VEGF frei, welche einige Tage bis Wochen nach dem Barotrauma zur Proliferation und Migration von Fibroblasten und Gefäßwandmyozyten aus der Media in die Intima, sowie zur konsekutiven Expression von Protoonkogenen c-myc, c-fos, c-myb, führen (59, 138, 139, 182).

Die letzte Stufe der Restenose konnte im Tiermodell nachvollzogen werden und erstreckt sich über einen Zeitraum von mehreren Monaten. Hierbei konnte gezeigt werden, daß der Abbau von Proteoglykanen zu Gunsten von Kollagen und Elastin schließlich in der *intimalen Hyperplasie* mündet. Dieser endgültige Umbau der zellulären Matrix wird als pathologisches Remodeling bezeichnet und schließt den Restenosevorgang ab (120, 151, 211).

Bauriedel und Mitarbeiter untersuchten in einer Studie die These, ob ein vermeintlich programmierter Zelltod (*Apoptose*) ebenfalls zur Restenosierung führen kann, in dem die Überlebenszeit inaktiver Zellen verlängert und hierdurch eine Akkumulation

von Zellen mit der Ausbildung hyperplastischer Läsionen ermöglicht wird. Bei insgesamt 39 Patienten mit 17 koronaren und 22 femoralen Stenosen (25 Primärstenosen, 14 Restenosen) führte der Nachweis des Zelltodes zu folgendem Ergebnis: Im Vergleich zum Primärstenosegewebe stellte sich die Quantität apoptotischer Zellen als signifikant reduziert heraus (3,2% versus 12,7%, $p < 0,01$). Dieses Merkmal konnte ebenfalls für Myozyten (2,8% versus 10,8%, $p < 0,01$) und für Makrophagen (0,4% versus 1,9%, $p < 0,01$) nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede in der Nekrosefrequenz bei Restenosen und Primärstenosen waren hierbei nicht festzustellen (Nekrosen/Zelle: $0,13 \pm 0,12$ versus $0,12 \pm 0,09$, $p = 0,49$; 171).

In der von Asakura und Mitarbeitern veröffentlichten Studie wurde zum ersten Mal die Entwicklung und der weitere Verlauf der Restenose bei Stentimplantation bei 12 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von drei Jahren. Kein Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, unterzog sich innerhalb dieses Zeitraums einer erneuten (Re-)Angioplastie. Sechs Monate nach Angioplastie konstatierten Asakura und Mitarbeiter eine verdickte, undurchsichtige Neointima. Nach einem Zeitraum von drei Jahren jedoch wandelte sich dieser Abschnitt in eine dünne, transparente Schicht um, so daß die Autoren zu dem Schluß kamen, daß dem Remodeling eine Hauptrolle für die Lumengröße nach Stentimplantation zukommt (151, 196). Jüngere Untersuchungen aus den 90iger Jahren zeigen, daß durch die Stentimplantation das "elastic recoil" Phänomen nicht verhindert wird. Ein suboptimales Ergebnis in Verbindung mit dem "elastic recoil" Phänomen erscheint somit für die In-Stent-Stenose verantwortlich zu sein. Zusätzlich ist im Bereich nach Stentimplantation mit erhöhten Scherkräften (*shear stress*) zu rechnen (123, 152).

Der gesamte Verlauf der Restenose ist noch nicht endgültig geklärt, jedoch stellt die durch die PTCA mit/ohne Stentimplantation hervorgerufen iatrogen Verletzung der Gefäßintima den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer Restenose dar. Das Akutresultat läßt als einziger zuverlässiger Parameter Aussagen über die überschießende, reparative Reaktion mit der Entwicklung einer Restenose zu. Weitere Einflußgrößen sind hierbei die klassischen Risikofaktoren: Diabetes

mellitus, Angina pectoris, frischer Myokardinfarkt, Fibrinogenspiegel, Gefäßverschlüsse, Stenosemorphologie und Stenosenlänge (152, 153). Anschließende Untersuchungen zeigten, daß Diabetiker über eine gesteigerte Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaggregationsneigung (114) verfügen, sowie zu einer verstärkten Intimahyperplasie neigen (115). Zusätzlich besitzen gerade Patienten mit frühzeitig auftretenden Restenose z.B. im Bereich des RIVAs oder Patienten mit chronischem Totalverschluß ein hohes Risiko für die Ausbildung einer Restenose (155).

Jedoch kann eine Prädelikationsstelle für das Entstehen einer Restenose innerhalb der Koronargefäße nicht angegeben werden. Bevorzugt sind Bifurkationsstellen (*flow divider*) betroffen. Auch unterliegt die Restenose keinem Alles-oder-nichts Gesetz, sondern wird als dynamischer Prozeß mit multifaktorieller Genese verstanden, der einem ständigen Wandel unterworfen ist (61, 77, 82). Das National Heart Lung and Blood Institut fordert für die Definition der Restenose eines der drei folgenden Kriterien (30, 70):

- Eine Endstenose >50%.
- Ein Verlust, der größer als die Meßbreite von 0,52 mm für des jeweiligen Gerätes ist.
- Einen Verlust >50% des initialen Lumengewinns während der *follow-up* Periode.

Als Akutkomplikation bei drohendem oder akutem bzw. subakutem Gefäßverschluss (*bail-out Phänomen*) und nach elektiver PTCA mit/ohne Stentimplantation kommt der spontanem Gefäßverschluß (Koronarthrombose) mit einer Häufigkeit von 2% - 11% vor. Als weitere Komplikation nach Angioplastie ist die Restenosierung als Spätkomplikation innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention mit einer Lumenreduktion von mehr als 50% bekannt, wobei hierbei zusätzlich zwischen der klinischen Restenose und der angiographisch sichtbaren Restenose differenziert werden kann (30, 72 - 73, 75 - 76).

1.6 Integrine

Vor 40 Jahren wurde zum ersten Mal anhand serologischer Untersuchungen festgestellt, daß die Thrombozyten eine polymorphe Oberfläche aufweisen. Dieses Erkenntnis führte zu einem wachsenden wissenschaftlichen Interesse an deren Oberfläche. Sowohl die Thrombozytenadhäsion als auch die Thrombozytenaggregation nehmen im thrombotischen Prozeß eine Schlüsselstellung ein und stehen im engen Zusammenhang mit ischämischen Komplikationen. Der Thrombus wird auch mit der Pathogenese der Restenose nach Angioplastie in Verbindung gebracht. Die bei einer Angioplastie iatrogen hervorgerufene mechanische Reizung der Arterienwand (*stretch*) (177) und die Thrombozytenaktivierung kann zu einer Koronarthrombose führen. Dieser Vorgang wird unter anderem durch die Bindung von Plasmafibrinogen an Thrombozyten aktiviert. Hieraus resultiert die Ausbildung eines Plättchenthrombus (82), dessen Regulation auf zellulärer Ebene stattfindet.

Die Zelle tritt über einen ständigen Austausch von Signalen zwischen dem Intrazellulär- und dem Extrazellulärmilieu mit ihrer Umgebung in Kontakt. Dieser Informationsfluß wird mit Hilfe von Oberflächenrezeptoren vermittelt und stellt das Bindeglied zwischen den Adhäsionsmolekülen und den zytoplasmatischen Strukturen her. Eine Vielzahl von Adhäsionsrezeptoren sind an der Zell-Zell und Zell-Matrix Interaktion beteiligt. Die intrazellulären Ergebnisse gestalten sich hierbei sehr variabel und sind, sowohl von dem Ligandentyp, als auch von dem jeweiligen Rezeptor, abhängig.

Als eine Rezeptorfamilie steuern *Integrine* viele physiologische Zellzustände. Ihre Funktion ist mannigfaltig und kann zwischen Sekunden und Tagen dauern. Hierbei wirken Integrine als Signalrezeptoren, indem sie Liganden oder Antikörper binden und somit entweder zu einer Genexpression oder Differenzierung spezifischer Zelltypen führen. Hieraus folgt zum einen, daß der Aktivierungszustand der Integrinrezeptoren von der jeweiligen Zelle selbst moduliert wird, zum anderen, daß der Integrinrezeptor selbst auf den Aktivierungszustand der Zelle und so auch auf die Adhäsion Einfluß nehmen kann (40, 49, 82, 128).

In Abhängigkeit ihrer Regulationsmodi erfolgt die Integrineinteilung in vier unterschiedliche Kategorien (129):

- Expressionshöhe
- divalente Kationen
- spezifische Umgebung
- Affinitätsmodulation

Integrine und ihre jeweiligen Ligandenbindungsstellen unterliegen jeweils zell-spezifischen Regulationen. Diese Vorgänge werden durch die Fähigkeit der Integrine, unterschiedliche Aktivierungszustände einnehmen zu können, ermöglicht. Ihr Zustand kann sowohl aktiv als auch inaktiv sein und erlaubt ihnen so, mit ihrer Umgebung in Kontakt zu treten bzw. mit ihr Informationen auszutauschen. Nimmt eine aktivierte Zelle Signale aus dem Zytoplasma auf, erfolgt eine Konformationsänderung der Zellmembranrezeptoren und hier insbesondere seiner extrazellulären Domäne. Dieser Vorgang wird als "*Inside-Out-Signal*" bezeichnet. Dem "*Outside-In Signal*" folgt die Bindung zwischen Ligand und Rezeptor und zieht eine Vielzahl von intrazellulären Veränderungen von der Rezeptorexpression bis hin zur Genexpression nach sich.

In der Regel sind Agonisten extrazelluläre Matrixproteine, Plasmaproteine oder Oberflächenmoleküle, welche zum einen G-Protein (Thrombin, Epinephrin, ADP) vermittelt, zum anderen über Secondmessenger (z.B. Diacylglycerol oder Inositoltrisphosphat), zu einer Aktivierung der Proteinkinase C innerhalb der Thrombozyten führen. Hierbei erfolgt eine pH-Wert Veränderung und/oder eine Erhöhung der $[Ca^{2+}]$ -Ionen Konzentration im Zytoplasma. Beide Wege münden in einer Proteinphosphorylierung als Antwort auf die entsprechende Aktivierung (*Outside-In Signaltransduktion*), welche in einer Thrombozytenaktivierung resultiert (40, 128, 204 - 205).

Integrine stellen heterodimere Moleküle aus einer α -Untereinheiten und einer β -Untereinheit dar. Sie sind untereinander durch nicht-kovalente Bindungen verknüpft

und treten nur gemeinsam auf. Ihre Einteilung in verschiedene Gruppen erfolgt anhand der β -Untereinheit, wobei eine oder mehrere α -Untereinheiten mit der selben β -Untereinheit assoziiert sein können und so unterschiedliche Ligandenbindungen möglich sind. Zusätzlich vermitteln Integrine direkte Zell-Zell Adhäsion und Zell-Zell Aggregation mit integralen Membranproteine der Immunglobulinsuperfamilie (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1, 40, 128). Zur Zeit sind 15 α -Untereinheiten mit einem Molekulargewicht zwischen 120-180 Kd, sowie 8 β -Untereinheiten, welche über ein Molekulargewicht zwischen 90-110 Kd verfügen, bekannt. Alle α -Untereinheiten beinhalten eine siebenfache Wiederholung eines homologen Segments. Davon weisen die letzten 3 bis 4 Segmente ein oder ein verwandtes Segment mit folgender Sequenz auf:

Asp-x-Asp-Asp-Gly-x-x-Asp

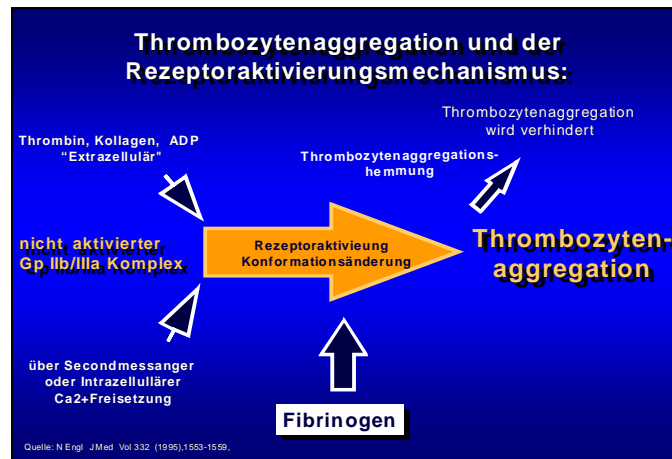
Diese Wiederholung ermöglicht eine divalente Kationenbindung, welche sowohl Einfluß auf die Rezeptorspezifität, als auch auf die Rezeptoraffinität ausübt, und so ein essentieller Bestandteil der Ligandenbindungsstelle ist. Ein gemeinsames Charakteristikum aller β -Untereinheiten stellt ein im Extrazellulärmilieu befindender vierfach gefalteter Anteil von Proteinen dar, der einen hohen Cytosingehalt und mehreren Disulfidbrücken aufweist. Umfangreiche nicht-kovalente Bindungen wurden zwischen den beiden heterodimeren Untereinheiten nachgewiesen. Darüber hinaus ist bekannt, daß diese Rezeptoren als integrale Membranproteine zwischen der extrazellulären Umgebung und dem intrazellulären Zytoskelett fungieren. Der gleiche Ligand steuert hierbei verschiedene intrazytoplasmatische Vorgänge, welche jeweils unterschiedliche zelluläre Antworten nach sich ziehen. Hierbei befinden sich die Ligandenbindungsstellen der beiden Untereinheiten im Bereich der N-terminalen Termini (41-43, 82-85, 128). Die ligandenspezifischen und affinitätsspezifischen Funktionen der einzelnen Integrine wurden durch entsprechende Zelladhäsions-

versuche, monoklonale Antikörper und Affinitätschromatographien charakterisiert. Ihre Aminosäuresequenzen wurden durch Klonierung und Sequenzierung der jeweiligen cDNA ermittelt (40, 128, 204 - 205).

1.6.1 Gp IIb/IIIa Rezeptor

Die Gruppe 3 der Integrinsuperfamilie beinhaltet die Glykoproteine $\alpha_v\beta_3$ und $\alpha_{IIb}\beta_3$. Der Vitronectinrezeptor $\alpha_v\beta_3$ ist ubiquitär verteilt. Er wird sowohl auf Thrombozyten, als auch auf Endothelzellen, Monozyten, Osteosarkomzellen und Melanomzellen exprimiert. Das Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ wird in Thrombozyten, Zellen der Megakaryozytenlinie, sowie in einigen Tumorzellen exprimiert (11, 12). Der humane Thrombozytenrezeptorkomplex **Glykoprotein (Gp) IIb/IIIa** ist ein Thrombozytenmembranrezeptor. Er stellt den am häufigsten exprimierte Rezeptor auf der Thrombozytenmembran dar und bildet gemeinsam mit Fibrinogen, unabhängig von seinem Agonisten, die eigentliche Thrombozytenaggregation. Die quantitative Verteilung des Gp IIb/IIIa Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche wird heute als ein dynamischer Prozeß angesehen, wobei eine Neuverteilung durch den aktuellen Thrombozytenaktivierungszustand beeinflusst wird. Abhängig von dem jeweiligen Aktivierungszustand werden aus dem intrathrombozytären Anteil an α -Granulapool zwischen 50'000 und 80'000 Kopien auf der Thrombozytenoberfläche exprimiert (31-33, 128).

Aktivierte Gp IIb/IIIa Rezeptoren treten unter anderem mit Fibrinogen in Interaktion. Erfolgt eine Bindung an den Rezeptor so wird der Rezeptor-Fibrinogen-Komplex in einen intrazellulär gelegenen Pool aufgenommen. Der freie Platz des aufgenommenen Rezeptor-Fibrinogen-Komplexes, wird durch einen nicht aktivierten, unbesetzten Gp IIb/IIIa Komplex ersetzt. Das sich intrazellulär befindende Fibrinogenmolekül kann durch eine weitere Bindung zwischen einem Agonisten und dem Gp IIb/IIIa Komplex an der Oberfläche reexprimiert werden. Dieser beschriebene Mechanismus führt primär zu einer Downregulation der an Oberfläche gebundenen Fibrinogenmoleküle und kann so den Thrombozytenaktivierungszustand beeinflussen (186).



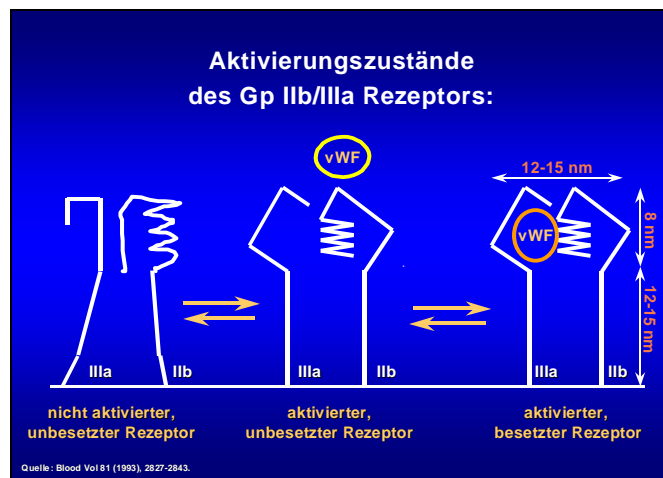
Grafik 1: Schematische Darstellung der Thrombozytenaggregation und des Rezeptoraktivierungsmechanismus über Secondmessenger.

Der **Gp IIb/IIIa Rezeptor** besteht aus einer α_{IIb} -Untereinheit und einer β_3 -Untereinheit. Die α_{IIb} -Untereinheit (Gp IIb) tritt nur in Verbindung mit der β_3 -Untereinheit auf. Die α_{IIb} -Untereinheit hat ein Gewicht von 136 Kd und ist durch eine leichte Kette, bestehend aus einer zytoplasmatischen Domäne, einer transmembranären, sowie einer schweren extrazellulär liegenden Kette charakterisiert. Die transmembranär und extrazellulär liegenden Domänen sind über zwei Disulfidbrücken verbunden. Die β_3 -Untereinheit (Gp IIIa), besteht aus 762 Aminosäuren und weist ein Gewicht von 92 Kd auf. Sie besteht aus einer zytoplasmatischen, einer transmembranären und einer langen extrazellulären Domäne.

Anhand von immunzytochemischen Untersuchungen wurde gezeigt, daß beide extrazellulär gelegene Aminotermini der jeweiligen Integrinuntereinheiten gemeinsam die Ligandenbindungsstelle bilden, welche sich inmitten eines kugelförmigen Kopfes befindet (128). Jedoch beeinflussen die zytoplasmatischen Anteile der α_{IIb} - und β_3 -Untereinheiten auch die Regulation der Ligandenbindung. Darüber hinaus kann der intrazelluläre Anteil der α_{IIb} -Untereinheit die Affinitätsmodulation negativ verändern. Eine positive Affinitätsmodulation erfährt der Gp

IIb/IIIa Rezeptor gegenüber seinen Liganden durch den zytoplasmatischen Anteil der β_3 -Untereinheit (40,179). Zusätzlich zu den oben erwähnten Faktoren konnte in der 5' Region der α IIb-Untereinheit eine negative Regulatorregion identifiziert werden, welche die Expressionshöhe des Gp IIb/IIIa Gens auf den Thrombozyten verändert (179). Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen haben die Struktur des Gp IIb/IIIa Komplexes als kugelförmigen Kopf mit zwei Schwänzen identifiziert (40, 82).

Die Größe des Rezeptors liegt für den Schwanzbereich bei 12 - 15 nm und für den kugelförmiger Kopf bei 8 nm. Die Breite des Gp IIb/IIIa Komplexes liegt bei 12 nm - 15 nm. In Grafik 2 sind schematisch die unterschiedlichen Aktivierungszustände aufgeführt.



Grafik 2: Grafische Darstellung des Gp IIb/IIIa Rezeptors und dessen Größe. In Abhängigkeit von seinem Aktivierungszustand erfolgt eine Konformationsänderung, welche schematisch dargestellt ist. Der aktivierte Gp IIb/IIIa Rezeptor kann so eine Bindung zwischen seinem Agonist bzw. Antagonist eingehen.

1.6.2 Bindungsstellen des Gp IIb/IIIa Rezeptors

Der Gp IIb/IIIa Komplex liegt in einer inaktiven Form vor. Er kann durch entsprechende Agonisten aktiviert werden und stellt den Rezeptor für Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Fibronectin und Vitronectin dar, welcher zur direkten Aktivierung der Gp IIb/IIIa Bindungsfunktion führt. Dieser Zustand läßt sich durch den Übergang des Gp IIb/IIIa Rezeptors vom diskusförmigen in einen kugelförmigen Zustand nachvollziehen. Im Anschluß an diesen Vorgang erfolgt die Ausbildung von fadenförmigen Filopoden, welche eine spontanen Aktinpolymerisation ermöglichen (17, 49, 82). Dieser Vorgang kann zum einen durch Thrombin, Epinephrin ADP und G-Protein vermittelt und zum anderen über den Phosphatidylinositolstoffwechsel, Phospholipase, Secondmessenger, $[Ca^{2+}]$ -Ionen Konzentrationserhöhung oder die Veränderung zytoplasmatischer pH-Werte, Proteinkinase C, Entzündungsmediatoren (wie z.B. TNF- α), und weiteren Liganden erfolgen (40, 44-49, 201).

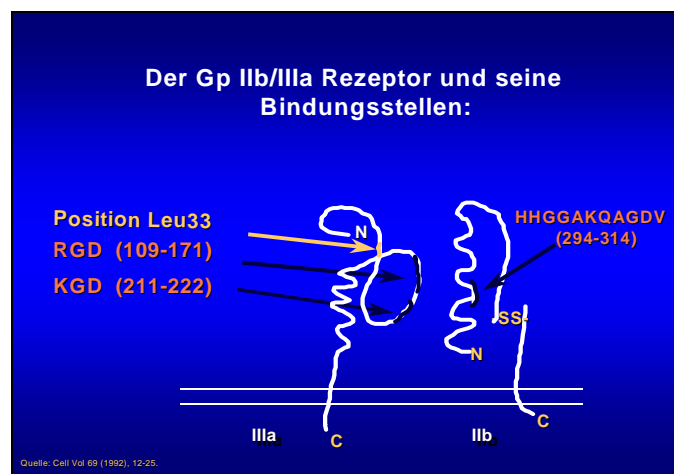
Eine Temperatur $< 25^{\circ}C$ oder das Entfernen von $[Ca^{2+}]$ -Ionen aus der Umgebung der α_{IIb} -Untereinheit führt zur Dissoziation des Gp IIb/IIIa Komplexes in seine beiden Untereinheiten (180).

Die Bindung der beiden Untereinheiten des Gp IIb/IIIa Rezeptors mit entsprechenden Liganden wird über spezifischer Sequenzen ermöglicht. Hierbei erkennt die α_{IIb} -Untereinheit des Gp IIb/IIIa Rezeptors im Bereich der Aminosäuresequenz 294-314 die Dodekapeptidsequenz HHLGGAKQAGDV mit den Aminosäuren Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val. Diese Aminosäuresequenzen sind spezifisch am Carboxyterminus der γ -Kette des Fibrinogens lokalisiert und wurden als Bindungsstelle zwischen dem Liganden Fibrinogen und der β_3 -Untereinheit charakterisiert. Diese Bindungsstelle stellt den potentesten Agonisten der Thrombozytenaggregation dar (40).

Auf der β_3 -Untereinheit des Gp IIb/IIIa Rezeptors sind zwei weitere Ligandenbindungsstellen lokalisiert, die mit jeweils unterschiedlichen Bereichen der α -Ketten des Fibrinogens in Interaktion treten können. Im Detail sind dies folgende Aminosäuresequenzen: Die Aminosäuresequenz 211-222 der KGD-Sequenz mit den Aminosäuren Lys-Gly-Asp lokalisiert einen Bereich auf der α -Ketten des

Fibrinogens und die RGD-Sequenz mit den Aminosäuren Arg-Gly-Asp lokalisiert einen Bereich des Aminoterminus der β_3 -Untereinheit (40, 83 - 85, 128).

Für die RGD-Sequenz existieren auf der α -Kette des Fibrinogens an den Positionen 95-97 und 572-574 unterschiedliche Bindungsstellen, wobei die aminoterminal nähere Bindungsstelle die Bindung mit dem Gp IIb/IIIa Rezeptor eingeht. Darüber hinaus ermöglichen die RGD-Sequenzen der β_3 -Untereinheit die Interaktion und Bindung anderen Liganden wie Fibronectin, von-Willebrand-Faktor, Vitronectin und weiteren Integrinen (4). Die folgende Grafik veranschaulicht schematisch die aktuell bekannten Rezeptorbindungsstellen. Zusätzlich ist die Position Leu33 auf der β_3 -Untereinheit markiert:



Grafik 3: Grafische Darstellung des Gp IIb/IIIa Rezeptors mit seinen beiden Untereinheiten α_{IIb} und β_3 . In Klammern ist jeweils die Aminosäuresequenz der Bindungsstellen mit dem Fibrinogenmolekül angegeben. Darüber hinaus wurde die Stelle des PI^{A1/A2} Polymorphismus (Position Leu33) eingezeichnet.

Die kompetitive Bindung erfolgt hierbei reversibel im stochometrischen Verhältnis 1:1, welche zu einer direkten Thrombozytenaktivierung mit der Induktion eines dynamischen Pools, der Ausbildung von Neoepitopen, sowie der anschließenden

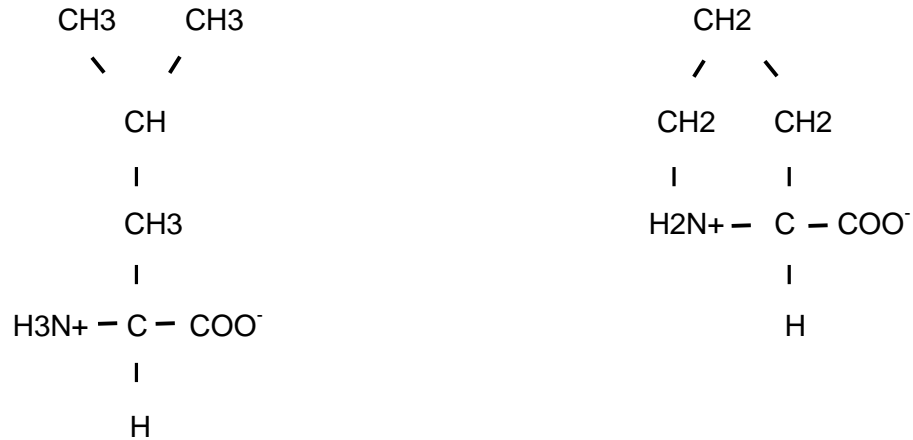
Aggregation der *Ligand induced binding sites* (LIBS) führt (49, 82, 86, 191). Eine in vitro Untersuchung von Lasne und Kollegen mit 102 gesunden Freiwilligen zeigte, daß der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus keinen Einfluß auf das *Thrombin rezeptor activating peptide* (TRAP) ausübt und eher zu einer Hypoaggrabilität führt (165).

Diesen Untersuchungsergebnissen widersprechen denen von Michaelison und Mitarbeiter veröffentlichten in vitro Ergebnissen an 56 gesunden Personen. In dieser kommen die Autoren zum Schluß, daß PI^{A2} positive Personen bei ADP Stimulation eine erhöhte Expression des Gp IIb/IIIa Komplexes auf der Thrombozytenoberfläche festgestellt werden kann. Zusätzlich zeigten die weiteren Untersuchungen, daß bei pharmakologisch wirksamen Dosen von Aspirin[®] oder Abciximab, $PI^{A1/A2}$ positive Personen eine erhöhte Thrombozyteninhibition bei der Thrombozytenaggregation aufweisen (208).

1.6.3 $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus

Innerhalb des humanen Genpools sind zur Zeit drei natürlich vorkommende Allelisoformen der Gp IIb Untereinheit und sieben Allelisoformen der Gp IIIa Untereinheit bekannt (1). Im Chromosom 17 ist die β -Untereinheit IIIa auf einer Länge von 46 Kb codiert (142). Sie besteht aus 14 Exons mit einer Länge von 90 bp - 3618 bp. Insgesamt beinhaltet die Gp IIIa Untereinheit 762 Aminosäuren.

Im Exon 2 an der Position 1565 des Gp IIIa Gens kann das Nukleotid Cytosin anstelle des Nukleotids Thymin stehen. Im Protein resultiert hieraus der Aminosäureaustausch Leucin gegen Prolin an der Position 33 des Aminoterminus. Die Strukturformeln der beiden Aminosäuren lauten wie folgt:



aliphatische Aminosäure Leucin

zyklische Aminosäure Prolin

Grafik 4: Strukturformel der beiden Aminosäuren Leucin und Prolin (216).

An der Stelle 33 der reifen Gp IIIa Untereinheit besitzen $\text{PI}^{\text{A}1}$ positive Personen die Aminosäure Leucin (Leu). Personen, welche positiv für das $\text{PI}^{\text{A}2}$ Gen sind, weisen an dieser Position Prolin (Pro) auf. Hieraus resultiert eine Basensubstitution, welche eine aliphatische Aminosäure gegen eine zyklische Aminosäure ersetzt und zu einer signifikanten Konformationsänderung innerhalb der Sekundärstruktur des Membranproteins führt (52, 89). Dieser Aminosäureaustausch wurde zum ersten Mal von Shulman und Mitarbeitern im Jahre 1964 als **$\text{PI}^{\text{A}1/\text{A}2}$ Polymorphismus** beschrieben. Eine serologische Untersuchung an hierzu zufällig ausgewählten 452 Blutspendern in den Vereinigten Staaten gilt als Basis für die Normalverteilung des $\text{PI}^{\text{A}1/\text{A}2}$ Polymorphismus innerhalb der Bevölkerung. Hierbei zeigte sich folgendes Bild (21):

$\text{PI}^{\text{A}1} / \text{PI}^{\text{A}1}$	73 %
$\text{PI}^{\text{A}1} / \text{PI}^{\text{A}2}$	24 %
$\text{PI}^{\text{A}2} / \text{PI}^{\text{A}2}$	3 %

Tabelle 2: Normalverteilung des PI^{A1/A2} Polymorphismus innerhalb der Bevölkerung nach einer Untersuchung von Shulman et al. von 1964 an 452 ausgewählten Blutspendern.

Jedoch können innerhalb ethnischer Gruppen große Schwankungen bezüglich des PI^{A1/A2} Polymorphismus in der Allelfrequenz und deren Häufigkeit bekannt. In Zentraleuropa und Nordeuropa liegt die erwartete Frequenz für das PI^{A2}-Allel bei 15% (96, 158). Hingegen weist die kaukasische Bevölkerung eine Frequenz für das PI^{A2}-Allel von 24 - 28% auf, wobei hiervon 2% homozygot für das seltene PI^{A2}-Allel sind. In fernöstlichen Ländern kommt das Alloantigen PI^{A2} so gut wie nicht vor (88). Die Beziehung zwischen der serologischen Bezeichnung, der Allelfrequenz und Genfrequenz gibt die Tabelle 2 wieder.

serol. Bezeichnung	Allelfrequenz	Genfrequenz
PI ^{A1} :	<u>Leu33Leu40</u> Arg ₁₄₃ Pro ₄₀₇ Arg ₄₈₉ Arg ₆₃₆	85%
PI ^{A2} :	<u>Pro33Leu40</u> Arg ₁₄₃ Pro ₄₀₇ Arg ₄₈₉ Arg ₆₃₆	15%
PI ^{A2} (Variante):	<u>Pro33Arg40</u> Arg ₁₄₃ Pro ₄₀₇ Arg ₄₈₉ Arg ₆₃₆	0,5%

Tabelle 3: Beziehung zwischen der serologischen Bezeichnung, der Allelfrequenz und Genfrequenz (1).

1.6.4 Gp IIb/IIIa Rezeptorantagonisten

Die Rezeptorantagonisten stellen eine Familie von Molekülen dar, welche spezifisch auf Integrine Einfluß nehmen können. Sie werden auch als Desintegrine bezeichnet (140).

Die RGD-Bindungsstelle stellt für die Gp IIb/IIIa Rezeptorantagonisten zum Beispiel c7E3 F_{ab} als chimärer Monoklonaler Antikörper (Abciximab, ReoPro®). Dieser Antikörper fungiert somit spezifischer Antagonist sowohl für den Gp IIb/IIIa Rezeptor wie auch für den Vitronectinrezeptor $\alpha_v\beta_3$. Der Antagonist besitzt als Liganden zu beiden Rezeptoren eine gleich hohe Affinität (105). Hierbei greift der Antikörper in den oben beschriebenen Vorgang der Tyrosinphosphorylierung (40) ein, indem eine schnelle, reversible Bindung zwischen dem Gp IIb/IIIa Rezeptor und dem Antagonisten erfolgt bzw. eine Verdrängung von Fibrinogen aus der Bindung mit dem Gp IIb/IIIa Rezeptor in Anwesenheit des Antagonisten ermöglicht wird (117). Wird die Gabe des Antagonisten gestoppt, dann nimmt die freie Plasmakonzentration der c7E3 F_{ab} Molekül rapide ab. Hierbei beträgt die Halbwertszeit ungefähr 30 Minuten. Nach 2 Stunden liegt der freie Plasmaspiegel bei < 4% der zuvor injizierten Antagonistenkonzentration (170). Jedoch liegt die Dissoziationshalbwertszeit bei ungefähr 2 Stunden, so daß diese Bindungseigenschaft des Antagonisten Abciximab zu einer verlängerten Halbwertszeit von ungefähr 2 Wochen führt (105 - 106). Innerhalb dieses Zeitraums geht auch eine Neuverteilung der Rezeptoren $\alpha_{IIb}\beta_3$ auf den Thrombozyten vorstatten. Die therapeutisch angestrebte Blockade des Gp IIb/IIIa Rezeptors liegt bei > 80%, welche von den meisten Patienten mit der Gabe eines Bolus von 0,25 mg/kg KG und der anschließenden Infusion von 10 µg/min oder 0,125 µg*kg⁻¹KG*min⁻¹ erreicht wird. Jedoch sind intraindividuelle Unterschiede bei der Rezeptorblockade beschrieben (140).

In der von Mascelli und Mitarbeitern (143) veröffentlichten Studie lag innerhalb von 6 bis 12 Stunden nach Therapiebeginn mit Abciximab die Rezeptorblockade bei ≈80%. In der EPIC-Studie konnte gezeigt werden, daß bei Hochrisikopatienten während der Koronarintervention das Risiko akuter ischämischer Komplikationen im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden konnte und eine neointimale

Proliferation durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation infolge der Thrombozytenintegriinhemmung vermindert wurde. Die Patienten wurden in die drei folgenden Gruppen unterteilt:

- Placebogruppe.
- Abciximab-Gruppe: Abciximab-Bolusinjektion ohne anschließender Infusion von 10 µg/min über 12 Stunden.
- Abciximab-Gruppe: Abciximab Bolusinjektion mit anschließender Infusion von Abciximab 10 µg/min über 12 Stunden.

Im Vergleich zwischen der Placebogruppe und der alleinigen Abciximab-Bolusinjektion konnte eine 10%ige Reduktion der primären Endpunktrate konstatiert werden ($p=0,43$). Der Vergleich zwischen den beiden Abciximab Gruppen stellte eine 35%ige Reduktion der primären Ereignisse fest. Diese Reduktion stellte sich als statistisch signifikant heraus ($p=0,008$). In der Subgruppe "Patienten mit instabiler Angina pectoris" konnte, bei einer vergleichbaren Rate an Revaskularisationen, eine Reduktion der Endpunktkriterien Tod und akutem Myokardinfarkt (6,7% versus 0,7%, $p=0,005$) verzeichnet werden. Hierbei räumten die Autoren der EPIC-Studie den Thrombozytenrezeptorantagonisten eine zukünftige Rolle in Verbindung mit der PTCA bei akutem Myokardinfarkt ein. Als wichtigste Nebenwirkungen stellte sich in der EPIC-Studie eine dosisabhängige Verlängerung der Blutungszeit, verbunden mit der Gefahr spontaner Blutungen heraus (184).

Die Untersuchung der CAPTURE-Studie (181) ergab folgendes Fazit: Bei therapie-refraktärer instabiler Angina pectoris und beibehaltener Standardtherapie erzielt die Gabe von ReoPro[®] im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Reduktion von letalen und nicht letalen Infarkten (16,4% versus 10,8%, $p=0,0064$). Nach der zweiten Interim Analyse von 1050 Patienten führte dies zum vorzeitigen Studienabbruch. Jedoch konnte nach einem 6 monatigen Intervall der durch die Abciximabtherapie erzielte Vorteil als nicht mehr signifikant dargestellt werden. Im Vergleich zur EPIC-Studie wurde in der CAPTURE-Studie die anschließende Infusion von Abciximab nach PTCA nicht durchgeführt.

In einer weiteren multizentrischen, doppelblinden EPILOG-Studie wurde erneut der Stellenwert von Abciximab an 2792 Patienten mit ungeplanter Stentimplantationen und optimierter Therapie untersucht (166). Das Patientenkollektiv, welches sich einer ungeplanten Stentimplantation unterzog, konnte so genauer charakterisiert werden. 326 Patienten (12%) erhielten während des Studienverlaufs eine ungeplante Stentimplantation. Hierbei wurden folgende Kriterien als statistisch signifikant identifiziert:

- Art der Läsion nach AHA/ACC Klassifikation (81% versus 71% Typ B2 oder Typ C Läsionen, $p=0,003$).
- Stenosenlänge >10 mm (56% versus 46%, $p=0,002$).
- Exzentrische Stenose (72% versus 66%, $p=0,027$).
- Unregelmäßige Oberflächenbeschaffenheit (59% versus 50%, $p=0,001$).
- Einbeziehung einer Bifurkation (11% versus 8%, $p=0,019$).

Patienten, welche in der Studie mit Abciximab therapiert wurden, wiesen innerhalb des betrachteten Zeitraums von 30 Tagen bzw. 6 Monaten eine signifikante Reduktion der primären Endpunkte akuter Myokardinfarkt, Notfallrevaskularisation oder Tod auf (166).

Die in der EPIC-Studie als wichtigste Nebenwirkung identifizierte Blutung konnte, aufgrund einer gewichtsadaptierten Heparindosierung, sowohl in der CAPTURE-Studie, als auch in der EPILOG-Studie, als deutlich reduziert dargestellt werden. Die Komplikationsrate betrug in der EPILOG-Studie für schwere Blutungen 13,5% und für subakute Stentthrombosen 3,5%. Der Vergleich zwischen der EPILOG-Studie und der vorangegangenen EPIC-Studien zeigt, daß die Zahl schwerer Blutungen (3,8% versus 10,6%) und kleinere Blutungen (4,8% versus 18,8%) deutlich reduziert werden konnte.

Die prospektive, multizentrische DETRO-Studie (138) überprüfte an 30 Zentren innerhalb Deutschlands die klinische Sicherheit von c7E3. Innerhalb des Studienzeitraums 4/95 bis 9/96 wurden insgesamt 520 Patienten mit vorwiegender

Diagnose eines koronaren Syndroms eingeschlossen. Die Zahl der Komplikationen lag bei 23,7%. Blutungen stellten hierbei die häufigste Komplikation dar, wobei die Autoren von einem relativ günstigen Nebenwirkungsprofil von c7E3 ausgehen.

In der Diskussion von Walter und Mitarbeiter profitierten die Patienten mit positivem PI^{A2} Allel von der Antagonisierung des Gp IIb/IIIa Rezeptors. Patienten mit hohem Risikoprofil und der Gefahr, akute Stentthrombosen zu entwickeln, sowie bei instabiler Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt oder Hochrisikoangioplastie (*last remaining vessel*) würde, nach Meinung der Autoren, high-risk Patienten von einer routinemäßigen Stentimplantation unter ReoPro[®] Gabe und gewichtsadaptierter Heparinisierung profitieren (2). Insbesondere Collier, als Erstbeschreiber des Rezeptorantagonisten Abciximab, postuliert aufgrund der komplexen Pathogenese der Atherosklerose, daß nicht nur die reversibel Blockierung des Gp IIb/IIIa Komplex für den positiven Erfolg von c7E3 verantwortlich ist, sondern auch die Blockade von weiteren Rezeptoren wie z.B. (Vitronectin-Rezeptor und Mac1-Rezeptor), welche in der Pathogenese der Restenose eine Rolle spielen (194).

1.6.5 Glanzmann's Thrombasthenia (Glanzmann-Naegeli-Syndrom)

Die autosomal-rezessive Erbkrankheit Glanzmann's Thrombasthenia beschreibt das Fehlen oder den Defekt des Gp IIb/IIIa Rezeptors auf den Thrombozyten. Dieser genetische Defekt läßt sich klinisch als eine unzureichende Thrombozytenaggregation durch physiologische Stimuli, wie z.B. adhäsive Proteine, charakterisieren. Insgesamt sind 27 Defekte auf der α -Untereinheit und 23 Defekte auf der β -Untereinheit des Gp IIb/IIIa Komplexes beschrieben worden, die zu einer quantitativen oder qualitativen Veränderung einzelner α - und/oder β -Untereinheiten führen. Als Folge dieser gestörten Thrombozytenfunktion sind das Auftreten ausgedehnter Hämatome petechialer Hautblutungen, sowie Schleimhautblutungen einhergehend mit einer verlängerten Blutungszeit und einem chronischen Krankheitsverlauf beschrieben (82, 129). Nach einer Veröffentlichung von Collier liegt bei Patienten mit Glanzmann's Thrombasthenia die Quantität der intakten Gp IIb/IIIa Komplexe auf den Thrombozyten bei 50%-60% (140).

1.7 Ziel der Arbeit

Die durch ein Barotrauma hervorgerufen mechanische Verletzung der Intima, verbunden mit der Freilegung endothelialer und/oder subendothelialer Matrixproteine stellen zusammen mit dem von-Willebrand-Faktor den Bindungspartner für die auf der Thrombozytenoberfläche exprimierten Gp IIb/IIIa Rezeptoren dar. Erfolgt eine Aktivierung der Thrombozyten z.B. über Secondmessenger, so kommt es durch die Aggregation von weiteren Thrombozyten zur Ausbildung von Fibrinogenbrücken mit dem Membranrezeptor Gp IIb/IIIa. Diese Bindung zwischen Fibrinogen und dem Gp IIb/IIIa Rezeptor zum Rezeptorkomplex ist die gemeinsame Endstrecke aller Agonisten in der Gerinnungskaskade (79 - 81).

Eine von Fuster und Mitarbeitern veröffentlichte Studie zeigt, daß die meisten koronaren Ereignisse in direktem Zusammenhang mit thrombozytenreichen Thromben und der artherosklerotischen Plaques zu sehen sind (219), wobei die Hyperreaktivität der aktivierten Thrombozyten, und hier insbesondere der Gp IIb/IIIa Komplex, in direktem Zusammenhang mit Koronarereignissen und der Mortalität bei Patienten mit symptomatischer KHK stehen (39).

Violari und Mitarbeitern veröffentlichte eine retrospektive Studie in der die Rolle angiographisch identifizierter Thromben bei langfristiger, luminaler Verengung nach Angioplastie an 2950 Patienten mit insgesamt 3583 signifikanten Stenosen untersucht wurde. Angiographisch konnte bei 158 Patienten 160 Thromben identifiziert werden. Hierbei zeigte sich eine statistisch signifikante Erhöhung des prozentualen Stenosegrades (43,1% versus 34,4%, $p < 0,01$). Das erhöhte Risiko einer Restenose bei angiographisch identifizierten Thromben spiegelte sich auch in einer signifikant erhöhten Zahl an Verschlüssen wieder (13,8% versus 5,7%, $p < 0,01$). Die Autoren kamen zum Schluß, daß angiographisch identifizierte Thromben nach Angioplastie mit einem erhöhten Risiko einer angiographischen Restenose einhergehen (154).

In der bisher größten Studie, der Physician's Health Study, mit initial 14916 gesunden Männern wurde der Zusammenhang zwischen dem auftreten des PI^{A2} Allels und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen über einen Zeitraum von 8,6 Jahre prospektiv untersucht. In Abhängigkeit des PI^{A2} Allel konnte im Vergleich zu

Personen, ohne kardiovaskuläre Erkrankung, kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Myokardinfarktes, Schlaganfalls oder venöser Thrombosen beobachtet werden. Auch konnte in der Physician's Health Study weder ein Zusammenhang zwischen dem PI^{A2} Allel und männlichen Patienten mit einem kardialen Ereignis bestätigt, noch eine Assoziation zwischen dem akuten Ereignis und dem PI^{A2} Allel festgestellt werden (3).

1998 veröffentlichten Cook und Mitarbeiter eine Untersuchung, in der das Verhalten von 15 PI^{A1} homozygoten und 11 PI^{A2} heterozygoten Blutproben in ihrem Verhalten mit Aspirin[®] untersucht wurde. In Abwesenheit von Aspirin war die Aggregation bei beiden Gruppen vergleichbar. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch bei der Zugabe von Aspirin[®] festgestellt werden. Eine 50%ige Inhibition der $PI^{A1/A2}$ Thrombozyten konnte mit einer signifikant niedrigeren Menge an Aspirin[®] erreicht werden ($p=0,005$). Die Autoren folgerten aus ihrer Untersuchung, daß durch die Einnahme von Aspirin[®] ein Epitop des Gp IIb/IIIa Komplexes exprimiert wird, welches den $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus beinhaltet und so zu einer veränderten Thrombozytenaktivierung führt (169).

Walter und Mitarbeiter untersuchten zwischen Januar 1996 und März 1997 prospektiv 318 konsekutive Patienten mit Stentimplantation hinsichtlich ihres $PI^{A1/A2}$ Genotyps unter der Fragestellung, ob der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus der Gp IIIa Untereinheit in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko eine koronaren Stentthrombose zu erleiden gebracht werden kann. Die genotypische Verteilung ergab folgendes Bild: von 318 Patienten waren 255 Patienten (80,2%) homozygot für das PI^{A1} Allel, 62 Patienten (19,8%) heterozygot für das PI^{A2} Allel und kein Patient homozygot für das PI^{A2} Allel. Patienten mit dem PI^{A2} Allel hatten ein signifikant höheres Risiko, einen Stentgefäßverschluß zu erleiden, als Patienten mit dem PI^{A1} Allel (9,5% versus 1,9%; $p=0,01$). Das relative Risiko betrug 5,26 (95% Konfidenzintervall [1,55-17,85]). Die Multivarianzanalyse ergab, daß der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus einen unabhängigen Risikofaktor für den Stentgefäßverschluß darstellt (2).

Nach einer retrospektiven Untersuchung veröffentlichten Weiss und Mitarbeiter an 71 $PI^{A1/A2}$ genotypisierten Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris. Hierbei lag die gefundene Prävalenz für das

PI^{A2} Allel bei 39,4% und somit deutlich über der erwarteten Häufigkeit von 15%. Weiss identifizierte insbesondere im Zusammenhang mit dem PI^{A2} Allel männliche Patienten unter 60 Jahren mit vorbestehenden kardialen Ereignissen als Hochrisikopatienten. Der Autor spekulierte, daß auf der Basis seiner Befunde das PI^{A2} Allel der Gp IIIa Untereinheit einen genetisch determinierten Risikofaktor für die Koronarthrombose darstellen könnte (5).

Innerhalb der letzten Jahre sind weitere Artikel über den PI^{A1/A2} Polymorphismus veröffentlicht und diskutiert worden, wobei zwei Veröffentlichungen mit retrospektiver Untersuchung an 215 bzw. 62 Patienten die Hypothese von Weiss stützen (6, 7). Drei Veröffentlichungen mit ebenfalls retrospektiver Untersuchung von 233, 344 bzw. 370 Patienten, konnten keinen Zusammenhang zwischen dem PI^{A1/A2} Polymorphismus und dem Risiko eines Myokardinfarktes oder einer koronarer Herzerkrankung zeigen (8 - 10).

In der von Goodall und Mitarbeiter 1999 veröffentlichten Studie wurde der PI^{A1/A2} Polymorphismus bei 70 Patienten mit stabiler Angina pectoris untersucht. Hierbei konnte bei PI^{A2} positiven Patienten eine signifikant erhöhte Aktivität zwischen aktivierten Thrombozyten und Fibrinogen gezeigt werden ($p < 0,0001$; 202). Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde eine verstärkte Aktivierung des Gp IIb/IIIa Rezeptors gefunden, welcher zu einer erhöhten Bindung von Fibrinogen an aktivierte Thrombozyten führt. Zusätzlich beschrieb Neumann bei Patienten nach Angioplastie eine verstärkte Thrombozytenaktivierung und hierbei insbesondere die verstärkte Exprimierung des Gp IIb/IIIa Rezeptors an der dilatierten Plaque. Zwei Untersuchungen von Zotz und Mitarbeitern aus dem Jahr 1998 weisen in die gleiche Richtung. Die Autoren kamen jeweils zum Schluß, daß dem PI^{A1/A2} Polymorphismus mit einer erhöhten Thrombogenität assoziiert ist und somit eine funktionelle Relevanz bei der Thrombozytenaggregation darstellt (11 - 12, 188 - 189).

Laule und Kollegen stellten bei einer Untersuchung von 1000 genotypisierten Patienten (bei 653 Patienten wurde eine interventionellen Diagnostik durchgeführt) keine Signifikanz bezüglich des PI^{A1/A2} Polymorphismus oder eines damit verbundenen erhöhtem Risiko innerhalb der ersten 30 Tage fest. Das relative Risiko lag bei 1,36 (95% Konfidenzintervall [0,70-2,70], $p=0,36$). Auch bei der Subgrup-

penanalyse waren weder bei unterschiedlichen Interventionsformen PTCA 1,17 (95% Konfidenzintervall [0,40-2,70]), DCA 1,50 (95% Konfidenzintervall [0,30-8,70]), Stentimplantation 1,45 (95% Konfidenzintervall [0,60-3,50]), noch heterozygote oder homozygote Träger des PI^{A2} Polymorphismus in einer Untergruppe häufiger vertreten (197).

Hingegen kamen Kastrati und Mitarbeiter bei einer Untersuchung anhand von 1150 konsekutiven Patienten (72,5% homozygot für PI^{A1} , 24,7% heterozygot $PI^{A1/A2}$, 2,8% homozygot für PI^{A2}) mit Stentimplantation und Kontrollangiographie nach 6 Monaten zu dem Schluß, daß eine signifikante Beziehung zwischen dem $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und der Restenose besteht (47% versus 38%, odds ratio 1,42; 95% Konfidenzintervall [1,09-1,84]). Insbesondere Frauen mit dem PI^{A2} Allel wiesen eine Restenoserate von 52% auf. Dem gegenüber waren 33% Frauen homozygot für das PI^{A1} Allel (odds ratio 2,21; 95% Konfidenzintervall [1,27-3,85]; 192).

Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und dem akuten Myokardinfarkt bzw. der KHK. Hierzu wurde von Anderson und Mitarbeiter für die molekulargenetische Typisierung des $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus Blut von 791 Patienten verwendet. Die Autoren folgerten, daß der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus in einem geringen Zusammenhang mit dem Myokardinfarkt steht, jedoch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und der KHK per se. Hierbei lag die odds ratio für die KHK-Patienten bei 1,2 (95% Konfidenzintervall [0,80-1,81], $p=0,38$; 198).

Darüber hinaus konnte an 1340 Patienten in der Framingham Offspring Study von 2001 gezeigt werden, daß die Bindung zwischen Fibrinogen und der Thrombozyten in Zusammenhang mit dem $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus zu sehen ist. Die Autoren spekulieren, daß hierbei ein genetische Determination des PI^A Gens und dem Fibrinogen, verbunden mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation, besteht (230),

Die Arbeitshypothese lautete somit: Kann der $PI^{A1/A2}$ Polymorphismus und hierbei insbesondere das PI^{A2} Allel als ein selbständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Restenose angesehen werden?

Diese Fragestellung führte zur retrospektiven Auswertung eines ausgewählten Patientenkollektives mit anschließender molekulargenetischer Untersuchung vom Genotyp des Gp IIb/IIIa Rezeptors.