

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Ergebnisse der Projekte P1 - P7**

Die Ergebnisse aus den Projekten P1 und P2 lassen den Schluss zu, dass die Anwesenheit der renovaskulären Erkrankung als ein zuverlässiger Prädiktor für eine koronare Herzerkrankung angesehen werden kann, während umgekehrt das Nichtvorhandensein einer KHK die renovaskuläre Erkrankung unwahrscheinlich macht. Darüber hinaus ist der Schweregrad der renovaskulären Atherosklerose ohne Alters- und Geschlechtspräferenz gleichverteilt, bezogen auf den Schweregrad der KHK. Bemerkenswert ist zudem, dass der Anteil der Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung, Surrogat für eine akzelerierte koronare Atherosklerose, auch bei Patienten mit angiographisch nicht relevanter renovaskulärer Atherosklerose (Läsionsgrad <60%) signifikant erhöht ist. Das Ausmass der KHK ist somit unabhängig vom Stenosegrad der renovaskulären Atherosklerose. Damit zeigt sich, im Unterschied zu anderen Studien, kein linearer Zusammenhang zwischen renovaskulärer und koronarer Atherosklerose.<sup>(29,250)</sup> Hinzu kommt, dass das Vorhandensein von Risikofaktoren von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint, wenn auch die Herzinsuffizienz, die eingeschränkte Nierenfunktion und die PAVK häufiger bei schwerer renovaskulärer Atherosklerose anzutreffen sind. Für die KHK kann deshalb die renovaskuläre Erkrankung als unabhängiger Risikofaktor charakterisiert werden.

Prädiktive Faktoren für die Prävalenz der renovaskulären Atherosklerose können benannt werden. Neben Alter und Komorbidität mit der PAVK bzw. der zerebrovaskulären Atherosklerose sind erhöhte Serumkreatininwerte überzufällig häufig mit der renovaskulären Erkrankung assoziiert und eignen sich damit als Screeningparameter. Dazu gehört auch, dass Patienten mit renovaskulärer Atherosklerose häufiger einer intensivierten kardiovaskulären Medikation unterliegen. Die renovaskuläre Atherosklerose ist eine der führenden Erkrankungen des älteren Patienten.<sup>(19)</sup> Durch den Anstieg des Lebensalters der Gesamtbevölkerung, bedingt durch die Senkung der kardiovaskulären Mortalität, muss sogar noch von einer Zunahme der Prävalenz ausgegangen werden.

Die Prävalenz der renovaskulären Atherosklerose wird für Patienten über 60 Jahre mit 6% angegeben, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.<sup>(19)</sup> Sie steigt merklich an für Patienten mit Atherosklerose in einer weiteren Gefäßprovinz. Dies gilt insbesondere für die koronare Atherosklerose.<sup>(29,250)</sup> Die Häufigkeit von 38% in der

untersuchten Patientenpopulation korreliert dabei mit den Ergebnissen aus der Literatur.<sup>(29,250)</sup> Harding et al. beschrieben bei 1651 Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, die Prävalenz der RE mit 30%.<sup>(29)</sup> Werden zusätzliche Selektionskriterien verwandt, die das Vorliegen einer RE wahrscheinlich machen, liegt die Prävalenz vergleichbar den eigenen Ergebnissen bei 39%.<sup>(250)</sup> Übereinstimmend sind ebenfalls die Risikofaktoren für das Vorhandensein der RE, wie Alter, Herzinsuffizienz, nicht-koronare Atherosklerose und Niereninsuffizienz.<sup>(29,250)</sup> Unterschiedlich ist die Bewertung des Geschlechts und der arteriellen Hypertonie als Risikofaktoren für die renovaskuläre Erkrankung. Buller et al. und Harding et al. sehen eine Präferenz bei Frauen.<sup>(29,250)</sup> Für die Hypertonie ergibt die Analyse der eigenen Ergebnisse wie bei Harding et al. keinen Zusammenhang mit der renovaskulären Erkrankung.<sup>(29)</sup> Im Unterschied hierzu erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Nierenarterienstenose mit dem Anstieg des systolischen Blutdrucks bei Buller et al.. Dieser fehlende klare Zusammenhang zwischen der arteriellen Hypertonie und der renovaskulären Atherosklerose wirft die Frage auf, wie häufig erhöhte Blutdruckwerte bei vorliegender renovaskulärer Erkrankung sekundär bedingt sind? Untersuchungen an hypertensiven Patienten legen den Verdacht nahe, dass in nur 1% bis 3% d.F. die sekundäre Hypertonie ursächlich für erhöhte Blutdruckwerte verantwortlich gemacht werden kann.<sup>(251)</sup> Das klinische Manifestationsspektrum der renovaskulären Atherosklerose scheint somit vielfältig zu sein und beinhaltet auch eine asymptomatische Form, neben der sekundären Hypertonie, der ischämischen Nephropathie, der Herzinsuffizienz und der fortgeschrittenen Atherosklerose.<sup>(252)</sup> Unbestritten ist hingegen der Zusammenhang zwischen nicht-koronarer und renovaskulärer Atherosklerose bei Patienten mit KHK. Insbesondere die periphere nicht-koronare Atherosklerose ist signifikant, wie in unserer Untersuchung gezeigt, mit der renovaskulären Erkrankung assoziiert. Aber auch für die zerebrovaskuläre Atherosklerose zeigt sich eine relevante Korrelation.<sup>(250)</sup> Auffallend ist, dass der Schweregrad der KHK unabhängig vom Läsionsgrad der renovaskulären Atherosklerose ist. Ursache der fortgeschrittenen koronaren Atherosklerose, selbst bei Patienten mit angiographisch nicht hämodynamisch relevanter renovaskulärer Atherosklerose, könnte eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) sein. Entsprechend den pathophysiologischen Vorstellungen nach Goldblatt führt aber nur

eine relevante Stenose der Nierenarterie zur einer Stimulation des RAS mit konsekutivem Anstieg des Blutdrucks.<sup>(96)</sup>

Obwohl sich im experimentellen Modell die Renin-Abhängigkeit der Hypertonie verliert, kann eine Aktivierung des RAS bestehen bleiben.<sup>(96)</sup> Die Angiotensin II-Konzentration kann weiterhin erhöht sein, mit Auswirkungen auf die Gefäßwand und auf die Produktion von oxidativen Stressmarkern.<sup>(95,96,110,111)</sup> Als Sauerstoffradikale werden hochreaktive Verbindungen verstanden wie Superoxidanionen ( $O_2^-$ ), Hydroxylradikale ( $HO^\cdot$ ), Lipidradikale oder Hydrogenperoxide ( $H_2O_2$ ), Prostaglandin  $F2\alpha$  ( $PGF2\alpha$ )-Isoprostanoide, die durch verschiedene Enzymsysteme im Rahmen des zellulären Stoffwechsels generiert werden. Eine exzessive Produktion von Sauerstoffradikalen über das „normale“ Maß des zellulären Metabolismus hinaus, wird als oxidativer Stress bezeichnet und in Verbindung gebracht mit einer Vielzahl von pathophysiologischen Bedingungen (Herzinsuffizienz) oder atherosklerotischen Risikofaktoren (Diabetes mellitus) des Herzkreislaufsystems.<sup>(253,254)</sup> Als Konsequenz des oxidativen Stress finden sich Veränderungen der DNA, Lipidoxidation sowie der Aktivierung von Redox-sensitiven Genen.<sup>(255)</sup> Diese werden, wie z.B. vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) oder monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), durch ihre pro-inflammatorische Wirkung in Verbindung gebracht mit der Initiierung und Unterhaltung der Atherosklerose.<sup>(256-258)</sup> Darüber hinaus können Sauerstoffradikale zu einer Modifikation von Enzymsystemen führen wie z.B. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die eine entscheidende Rolle für Zellwachstum und Zellmigration spielen und damit an vaskulären und kardialen Umbauvorgängen beteiligt sind.<sup>(259-261)</sup> Mittlerweile besteht Übereinstimmung in der Tatsache, dass Angiotensin II über seine Wirkung am AT1-Rezeptor durch die Aktivierung der NADH/NADPH-Oxidase die Produktion von Sauerstoffradikalen in vaskulären glatten Gefäßmuskelzellen, wie Endothelzellen, vaskuläre glatte Gefäßmuskelzellen (VSMC) oder adventitiellen Fibroblasten verursachen kann.<sup>(262)</sup> Durch die endogene Produktion von Sauerstoffradikalen werden eine Vielzahl an intrazellulären Signalwegen, wie die mitogen activated protein kinase (MAP-Kinasen), Akt (Serin/Threonin-Kinase), ras/rac, c-src, Proteinkinase C, Modulation des intrazellulären Calciumstoffwechsels, angeschaltet, die Einfluss auf die zelluläre Integrität besitzen.<sup>(263-266)</sup> Eine der bedeutendsten Wirkungen von Angiotensin II ist aber die Inaktivierung von NO. Der Verlust von NO führt dabei zur Endotheldysfunktion, gesteigerter Adhäsion von

Monocyten und Bildung von pro-inflammatorischen Molekülen wie MCP-1 und VCAM-1, ein Zustand, der mit der Initiierung der frühen Atherosklerose in engem Zusammenhang steht und durch Inhibition des AT1-Rezeptors oder ACE-Blockade verbessert werden kann.<sup>(267-270)</sup> Hinzu kommt, dass Angiotensin II die Lipidakkumulation in der Gefäßwand durch eine vermehrte Bildung und Aufnahme von oxidiertem LDL in Makrophagen und Schaumzellen stimulieren kann.<sup>(108,271)</sup> Durch den Einfluss auf die Migration und Proliferation der vaskulären glatten Gefäßmuskelzellen durch Angiotensin II wird deutlich, dass die Wirkung von Angiotensin II alle Stadien der Atherosklerose einbeziehen kann.<sup>(272)</sup> Selbst für den Bereich des akuten Koronarsyndroms spielt die Aktivierung des AT1-Rezeptors durch Angiotensin II eine entscheidende Rolle.<sup>(272,109)</sup> Damit wird verständlich, dass Angiotensin II neben seiner klassischen Wirkung auf Blutdruck, Wasser- und Salzhomöostase sowie neurohumorale Aktivierung, ein entscheidender Risikofaktor für die Initiierung und Progression der Atherosklerose und seine klinischen Folgen ist. Patienten mit begleitender renovaskulärer Erkrankung bilden unter Berücksichtigung der vielfältigen Wirkungen von Angiotensin II ein Risikoklientel für die fortgeschrittene und gravierende koronare Atherosklerose, möglicherweise durch eine kontinuierliche Stimulation des RAS.

In der Tat ist die Plasmareninaktivität bei bereits moderaten Nierenarterienstenosen, ebenso wie die NoradrenalinKonzentration, erhöht.<sup>(23,273)</sup> Möglicherweise können auch unterkritische Läsionen, die angiographisch als hämodynamisch nicht relevant eingestuft werden, ebenso mit einer Aktivierung des RAS einhergehen. Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine kontinuierliche Applikation von geringen Dosen Angiotensin II zu einer Zunahme des arteriellen Mitteldruckes im Verlauf führen kann, wobei die hierfür notwendige Angiotensin II-Konzentration nicht zu einer Zunahme der systemischen Angiotensin II-Konzentration führt (sog. „low pressure effect“). Diese geringen Dosen von Angiotensin II sind aber in der Lage, die Produktion von Sauerstoffradikalen zu aktivieren.<sup>(112,95,113,114)</sup> Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Sauerstoffradikalbildung unterhalten bleibt, selbst wenn die Plasmareninaktivität im Verlauf abnimmt.<sup>(113)</sup> Der sog. „low pressure effect“ der Angiotensin II-Wirkung könnte die z.T. widersprüchlichen Ergebnisse der Reninaktivität bei der renovaskulären Erkrankung erklären.<sup>(96)</sup> Dies würde bedeuten, dass eine gefäßschädigende Wirkung durch Angiotensin II auch außerhalb hypertoner Blutdruckwerte entstehen kann. Trotz des Zusammenhanges zwischen

renovaskulärer und kardiovaskulärer Atherosklerose und der dadurch gesteigerten kardiovaskulären Mortalität bleibt aber entsprechend den epidemiologischen Prävalenzstudien offen, bei welchem Läsionsgrad von einer Beteiligung des RAS auszugehen ist.

Dass eine medikamentöse Blockade des RAS zu einer Abnahme der Mortalität und des vaskulären Endorganschadens unabhängig von der Blutdruckwirkung führen kann, belegen die tierexperimentellen Ergebnisse am Modell des hochaktivierten Reninsystems (Projekte 3 und 4). Damit wird die Hypothese einer Blutdruck-unabhängigen Schädigung des kardiovaskulären Systems durch Angiotensin II unterstützt. Die Blockade von Angiotensin II und/oder Endothelin A verbessert das Überleben der Tiere, reduziert die kardiale Hypertrophie und senkt das Risiko für einen kardiovaskulären Endorganschaden. Die Ergebnisse der Einzeltherapie der Endothelin A-Blockade belegen zugleich die additive Rolle des Endothelins.

Die vielfältigen Wirkungen von Angiotensin II auf die Entwicklung schwerer Endorganschäden sind beschrieben worden.<sup>(274)</sup> Die Entwicklung der kardialen Hypertrophie, der Nephrosklerose und des progressiven renovaskulären Schadens und deren Prävention durch pharmakologische Inhibition ist bekannt.<sup>(258)</sup> Im Unterschied zu anderen wurde in der eigenen Untersuchung eine niedrige Angiotensin II-Blockade gewählt, um die Interaktion zwischen Angiotensin II und Endothelin A besser aufzeigen zu können.<sup>(258)</sup> Der Effekt von Endothelin A auf den Blutdruck im gewählten Modell kann als gering bezeichnet werden, da die Einzeltherapie mit Losartan im Unterschied zur Kombinationsbehandlung ohne Relevanz auf die Blutdruckwerte war. Dem steht der Einfluss der Endothelin A-Blockade auf den Endorganschaden und die Mortalität der Tiere gegenüber. Dieser positive Effekt einer Endothelin-Blockade zeigte sich auch in anderen Experimenten und bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz.<sup>(275,276)</sup>

Die Aktivierung von Endothelin ist vermutlich Begleiteffekt einer Angiotensin II-induzierten Hypertonie.<sup>(277,278)</sup> Die Beeinflussung des Blutdrucks durch Inhibition des Endothelins ist dabei abhängig von der Aktivierung des RAS, da die Effekte auf das Gefäßsystem und den Blutdruck mit Zunahme der Angiotensin II-Konzentration aufgehoben werden.<sup>(277,278)</sup> Diese eher indirekte Rolle des Endothelins auf den Blutdruck wird bestätigt in der Behandlung von Patienten mit milder arterieller Hypertonie.<sup>(279,280)</sup>

Die Senkung der Mortalität der Tiere mit hochaktiviertem RAS spiegelt sich in der histologischen Untersuchung der Koronargefäße wieder. Die Blockade von Angiotensin II und Endothelin A reduziert pro-proliferative und pro-inflammatorische Effekte. In Bezug auf das vaskuläre Remodeling ist eine alleinige Losartan-Therapie effektiver. Dies spricht zum Einen für die strenge Renin-Abhängigkeit des gewählten Tiermodells, zum Anderen für eine mögliche Induktion von atrophischen Gefäßwandprozessen nach Angiotensin II-vermittelter Hypertrophie durch Losartan. Endothelin A hat hier wahrscheinlich einen untergeordneten Einfluss, da die Kombinationsbehandlung unterlegen war. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen und unterstützten die Hypothese der Vermittlung des vaskulären und kardialen Endorganschadens unter Beteiligung von Endothelin A.<sup>(280-284)</sup>

Auch die histologische Untersuchung humaner Koronararterien zeigt eine Beteiligung des RAS an der koronaren Atherosklerose. Die AT1-Rezeptorexpression nimmt mit dem Atherosklerosegrad um den Faktor 5 zu. Das Expressionsmuster bezieht, ähnlich den tierexperimentellen Befunden, pro-inflammatorische Zellen, Schaumzellen und Fibroblasten mit Zunahme der Atherosklerose ein. Diesen Zusammenhang konnte bereits die ACE-Expression in der atherosklerotischen Plaque aufzeigen.<sup>(285,286)</sup> Aus Zellkulturuntersuchungen ist darüber hinaus bekannt, dass bei Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen das lokale RAS stimuliert wird mit Zunahme der ACE- und Angiotensin II-Aktivität und der Bildung von Sauerstoffradikalen.<sup>(285,286)</sup>

Die immunhistochemischen Untersuchungen in der humanen Plaque und im hochaktivierten Reninmodell unterstützen die Beteiligung des RAS am atherosklerotischen Prozess und komplettieren auf histologischer Ebene die vielfältigen Interaktionen des Angiotensin II, die mittlerweile in unterschiedlichen Studien dokumentiert wurden. Eine frühzeitige medikamentöse Intervention bei Patienten mit aktiviertem RAS kann unter Berücksichtigung der erzielten Ergebnisse als entscheidend angesehen werden.

Wann könnte eine Beteiligung des RAS bei Patienten mit renovaskulärer Atherosklerose vorliegen?

Die Indikation zur interventionellen Revaskularisation von Nierenarterienstenosen wird im Allgemeinen an der arteriellen Hypertonie und/oder der eingeschränkten Nierenfunktion festgemacht. Problematisch dabei ist die Höhe der Diameterstenose,

die vorliegen muss, um von einer klinischen Bedeutung der RE auszugehen.<sup>(251)</sup> Aus angiographischer Sicht wird eine Stenose als relevant beurteilt, wenn ein Stenosegrad >50% überschritten wird.<sup>(252,117)</sup> Eine hämodynamische Verifizierung i.S. der Überprüfung der Renin-Aktivität wird aber in den meisten Fällen nicht durchgeführt. Simon et al. konnten bei Patienten mit langjähriger Hypertonie und erhaltener Nierenfunktion eine Aktivierung des RAS ab einem Stenosegrad >80% nachweisen.<sup>(117)</sup> Bemerkenswert war in dieser Studie aber auch, dass eine Stimulation des RAS bereits für Diameterstenosen unter 50% vorliegen kann.<sup>(117)</sup> Eine Registrierung des transstenotischen Gradienten, der dem angiographischen Schweregrad gegenüber gestellt werden kann, wurde nicht vorgenommen.

Die Bestimmung dieses transstenotischen Druckgradienten war Ziel des Teilprojektes P6. Ein Druckgradient von  $\geq 20$  mmHg systolisch erweist sich in Bezug auf angiographische Parameter als hämodynamisch relevant. Dieser Grenzwert korreliert dabei auch mit klinischen Parametern wie Blutdruck und Nierenfunktion und lässt damit eine Aktivität des RAS vermuten. Durch eine intrarenale Widerstandssenkung gelingt zudem die Demaskierung von hämodynamisch nicht relevanten Nierenarterienstenosen. Damit eignet sich die invasive Bestimmung des systolischen Druckgradienten zur Diagnose und Therapiesteuerung von Patienten mit Nierenarterienstenosen, insbesondere bei angiographisch unklarem Stenosegrad.

Die Möglichkeit der invasiven Überprüfung von Nierenarterienstenosen mittels Flussprofilbestimmung ist bereits früher durchgeführt worden.<sup>(287,288)</sup> Die Wertigkeit im Vergleich zur Ultraschalluntersuchung der Niere ist aber begrenzt.<sup>(287)</sup> Nicht-invasiv scheint demgegenüber die Kernspintomographie, durch ihre dreidimensionale Darstellung, Vorteile gegenüber der digitalen Subtraktions-Angiographie zu besitzen.<sup>(118)</sup>

Die Überprüfung der Effektivität der Stentimplantation auf Blutdruck und Nierenfunktion war Inhalt der Teilprojekte P2 und P7. Die interventionell behandelten Patienten hatten alle erhöhte Blutdruckwerte trotz Mehrfachmedikation und bereits eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate. Im Beobachtungszeitraum war eine Beeinflussung der Blutdruckwerte möglich. Bei 69% der Patienten zeigte sich eine Verbesserung der Blutdruckwerte. Die Anzahl der antihypertensiven Medikamente konnte signifikant reduziert werden. Gleichzeitig blieb die Nierenfunktion stabil. Besonders wichtig für die Patienten war, dass der Anteil der Patienten mit RAS-

Blockade auf 91% nach Intervention anstieg. Dieser Effekt besitzt besondere prognostische Bedeutung hinsichtlich der kardiovaskulären und renalen Endorganschäden.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Studien. Die Metaanalyse von 14 Studien mit 678 Patienten, bei denen eine Stentimplantation bei renovaskulärer Atherosklerose vorgenommen wurde, belegt hinsichtlich des Endpunktes Hypertonie eine Besserung der Hypertoniewerte bei 69% der Patienten. Die Nierenfunktion konnte bei 30% gebessert werden, bei 38% der Patienten liess sich eine Stabilisierung erzielen.<sup>(289)</sup> Die Restenoserate nach Stentimplantation ist deutlich geringer im Vergleich zur konventionellen Ballonangioplastie und liegt bei 17%.<sup>(289)</sup> Mit 12% lag die Restenoserate nach 6 Monaten im eigenen Patientenkollektiv sogar niedriger.

Die Stentimplantation kann, verglichen mit der alleinigen Ballonangioplastie, als überlegen angesehen werden und rechtfertigt unter Berücksichtigung der Progressionstendenz der RE die Indikation, insbesondere bei ostialen Nierenarterienstenosen.<sup>(38,39,24,290)</sup>

Das potentielle Risiko der Entwicklung einer irreversiblen, terminalen Niereninsuffizienz ohne revaskularisierende Therapie ist gegeben und gilt möglicherweise auch für grenzwertige Läsionen.<sup>(15,19,21)</sup> Rimmer und Mitarbeiter haben die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines sog. „end stage renal disease“ für dieses Patientenkollektiv auf 15% pro Jahr beziffert.<sup>(21)</sup> Der Wert der interventionellen Therapie hinsichtlich der glomerulären Filtrationsrate ist aber dennoch umstritten. Bei einigen Patienten stellt sich eine Verbesserung der Nierenfunktion ein, mit anhaltendem Effekt.<sup>(290,289)</sup> Bei Patienten mit stabilisierten Kreatininwerten kann zumindest die Progression der renovaskulären Atherosklerose aufgehalten werden, verbunden mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Demgegenüber gibt es einen Anteil von ca. 25% der interventionell behandelten Patienten, die eine Verschlechterung der Nierensituation erfahren mit der Gefahr der Ausbildung einer terminalen Niereninsuffizienz.<sup>(291,292)</sup>

Bezogen auf die sekundäre Hypertonie konnte in der DRASTIC-Studie für die konventionelle Ballonangioplastie kein Vorteil im Vergleich zur medikamentösen Therapie festgestellt werden.<sup>(119)</sup> Die hohe cross over-Rate im interventionellen Arm und der Verzicht auf eine Stentimplantation machen die Studienergebnisse aber schwer interpretierbar.

Neben der Möglichkeit, Blutdruck und/oder Nierenfunktion günstig durch eine Stentimplantation zu beeinflussen, kann eine erfolgreiche Angioplastie auch die endotheliale Dysfunktion reversibel beeinflussen.<sup>(293)</sup> Die hierdurch erzielbaren Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität könnten nicht hoch genug bewertet werden. Die Stentimplantation kann zudem das medikamentöse Management der Patienten insbesondere bei kardiovaskulärer Komorbidität erweitern. Bei der Mehrzahl der Patienten ist die Indikation einer RAS-Blockade durch ACE-Hemmer bzw. AT1-Rezeptorblocker durch die begleitende kardiovaskuläre Morbidität gegeben. Die Beseitigung einer ein- oder beidseitigen relevanten Nierenarterienstenose könnte die Verschlechterung der Nierenfunktion unter RAS-Blockade verhindern. Eine Vorenthaltung der RAS-Blockade, mit ihrer prognostisch ungünstigen Wirkung auf kardiovaskuläre und renale Morbidität und Mortalität, könnte für diese Patienten damit ausbleiben.

## **5.2. Diskussion der Ergebnisse der Projekte P8 und P9**

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Stentimplantation bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risikoprofil und revaskularisationspflichtiger KHK erfolgreich und sicher durchgeführt werden kann. Dies bedeutet, dass für diese Patienten eine alternative Behandlungsform zur konventionellen Karotisoperation zur Verfügung steht.

Allgemein haben Patienten mit Karotisstenosen und KHK ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall im Rahmen einer ACVB-Operation, welches zwischen 2% und 14% liegt.<sup>(294,295)</sup> Das Risiko für einen postoperativen Apoplex ist zudem erhöht, wenn Risikofaktoren wie eine Herzinsuffizienz oder eine Mitralinsuffizienz vorliegen.<sup>(296)</sup> Dies gilt auch für Patienten mit stattgehabtem neurologischen Ereignis, bilateralen Stenosen oder unilateraler Stenose mit kontralateralem Verschluss.<sup>(296,297)</sup> Letztere Gruppe stellt in Abhängigkeit des Stenosegrades dabei eine Hochrisikogruppe dar.<sup>(297)</sup>

Die Genese des Schlaganfalls bei Patienten während einer ACVB-Operation ist multifaktoriell. Neben einer direkten Embolisation aus der stenosierenden Plaque muss die Hypoperfusion distal der Stenose durch Blutdruckschwankung intraoperativ als kausaler Faktor angesehen werden.

Aus chirurgischer Sicht bietet sich entweder eine Kombinationsbehandlung (simultane Operation mit einer Narkose) oder ein zweizeitiges Vorgehen (sog.

„staged procedures“, TEA vor ACVB-Operation oder umgekehrt mit variablem Zeitintervall) für die Behandlung der Karotisstenose an. Die Rationale für die isolierte Behandlung der Karotisstenose vor ACVB-Operation gründet sich auf die Möglichkeit, die Schlaganfallrate im Rahmen der ACVB-Operation zu reduzieren. Kritisiert wird dieses Vorgehen durch die deutlich erhöhte perioperative Komplikationsrate. Bei einer Karotisoperation vor ACVB-Operation sind die Patienten durch myokardiale Ischämien mit ihren Folgen gefährdet. Die Inzidenz des Myokardinfarktes liegt zwischen 4% und 6.5%, einhergehend mit einer Schlaganfallrate von ca. 2.7%.<sup>(298)</sup>

Umgekehrt kommt es zu einer deutlichen Zunahme der neurologischen Komplikationsrate, wenn die Bypass-Operation vor der Karotisoperation durchgeführt wird.<sup>(126)</sup>

In vielen Fällen wird deshalb eine simultane Chirurgie favorisiert. Der Vorteil dieses Vorgehens besteht in der gleichzeitigen Verminderung des Schlaganfalls- bzw. Myokardinfarkttrisikos während der ACVB-Operation. Dabei wird von einer vergleichbaren Komplikationsrate wie bei zweizeitiger Chirurgie ausgegangen.<sup>(299)</sup> In der Tat liegt die Mortalität bei diesem Vorgehen bei ca. 4.5%, das Schlaganfallrisiko wird mit 3.8% angegeben. Andere Autoren sehen aber die Inzidenz des Schlaganfalls und der Mortalität deutlich höher.<sup>(300)</sup> Diese Diskrepanz der Ergebnisse mag der Grund sein, dass selbst bei höhergradiger, asymptomatischer Karotisstenose einige Herzchirurgen keinen Handlungsbedarf zur Operation sehen, trotz einer bekannt erhöhten neurologischen Ereignisrate, insbesondere für Patienten oberhalb der 7. Lebensdekade.<sup>(131)</sup>

Eine geprüfte, leitlinienkonforme Behandlung hinsichtlich der Indikation zur Operation von Karotisstenosen bei kardialer Komorbidität existiert bislang nur für Patienten mit symptomatischer Karotisstenose und niedrigem Operationsrisiko. Die Kombinationsoperation bleibt aufgrund der unklaren Studienlage weiterhin eine ungeprüfte Indikation.<sup>(134)</sup> Hieraus erklärt sich die Unsicherheit darüber, wie und ob Patienten mit Karotisstenosen vor einer Herzoperation behandelt werden sollten.

Die Stentimplantation der Arteria carotis bietet insbesondere für KHK-Patienten mehrere Vorteile. Im Unterschied zur Karotisoperation kann eine akut auftretende myokardiale Ischämie im Rahmen der Karotisintervention mitversorgt werden und ist ausserdem nicht auf die extrazerebrale Anatomie beschränkt und erfordert keine Narkose der Patienten. Nervenläsionen, die in einem nicht unerheblichen

Prozentsatz im Rahmen der Operation entstehen können, sind für das Karotisstenting ebenfalls nicht beschrieben.<sup>(135)</sup>

Mittlerweile liegen zwei größere randomisierte Multizenter-Studien, die den Vergleich zwischen der Operation und der Stenttherapie zum Inhalt haben, vor.<sup>(135,301)</sup> In der CAVATAS-Studie sind vor allem Patienten mit symptomatischer Stenose eingeschlossen worden. Im Unterschied zur eigenen Untersuchung wurde in nur 26% der Fälle ein Stent implantiert. Die Mehrzahl der Patienten wurden nur dilatiert. Beide Therapiestrategien unterschieden sich nicht hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod und/oder jeglicher Schlaganfall bis zu 30 Tagen post interventionem (9.9% nach TEA vs. 10% nach PTA). Dies galt auch für die Nachbeobachtungszeit (3 Jahre).

Die SAPPHERE-Studie verglich die Ergebnisse des Karotisstenting mit denen der Karotisoperation bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und ist vergleichbar mit den eigenen Patienten. Zugelassen für die Behandlung war der Einsatz einer Embolieprotektion durch ein distales Filter. Überwiegend wurden asymptomatische Patienten mit einem Stenosegrad  $\geq 80\%$  behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war ebenfalls eine Kombination aus Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen und Tod aus neurologischer Ursache oder ipsilateraler Schlaganfall jenseits von 30 Tagen. In 12.2% der Fälle wurde der kombinierte Endpunkt im Stentarm der Studie erreicht und lag damit unter dem Wert von 20.1% für die operativ behandelten Patienten. Getragen wurde dieses signifikante Ergebnis für das Karotisstenting im Wesentlichen von der geringeren Anzahl der Myokardinfarktrate der interventionellen Patienten (3% vs. 7.5% für die TEA). Zudem waren die Mortalität und die Schlaganfallrate tendenziell niedriger in der Stentgruppe (7.4% vs. 13.5% Stent vs. TEA bzw. 6.2% vs. 7.9% Stent vs. TEA).

Beide Studien kommen somit zu dem Ergebnis, dass die interventionelle Therapie der symptomatischen wie auch der asymptomatischen Karotisstenose der operativen Therapie gleichwertig ist. Insbesondere Patienten mit hohem Risikoprofil profitieren von der Stentimplantation.

Die SAPPHERE-Studie bestätigt damit die Ergebnisse der eigenen Untersuchung und verdeutlicht die alternative und sichere Möglichkeit der Behandlung von Patienten mit relevanten Karotisstenosen und kardialer Komorbidität durch die Stentimplantation. Unter Berücksichtigung der uneinheitlichen operativen Ergebnisse für Patienten mit

hochgradiger asymptomatischer Karotisstenose und schwerer KHK kann das Karotisstenting als zusätzliche Behandlungsoption empfohlen werden.

### **5.3. Diskussion der Ergebnisse der Projekte P10 und P11**

Ziel des Projektes P10 war die Überprüfung des Einflusses einer passiven Gold-Beschichtung von Stents mit gleicher Bauart (tubuläres Stentdesign) auf die In-Stent-neointimale Proliferation. Mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls wurde quantitativ die Proliferationsantwort der unterschiedlichen Metalloberflächen erfasst. Nach sechs Monaten Beobachtungszeit zeigte sich kein Unterschied bezogen auf die angiographische, noch auf die technische Erfolgsrate zwischen dem Edelstahl- bzw. Goldstent. Im Unterschied hierzu war die In-Stent-neointimale Proliferationsantwort sowohl angiographisch als auch im intravasalen Ultraschall in der Goldstent-Gruppe signifikant. Das neointimale Volumen war für den Goldstent deutlich größer in Bezug auf das Stentvolumen im Vergleich zum Edelstahlstent. Die Goldbeschichtung erwies sich somit nicht vorteilhafter in der Reduktion der neointimalen Proliferation. Die Hypothese eines günstigen Einflusses einer passiven Goldbeschichtung konnte somit nicht bestätigt werden.

Die Gründe für die Überprüfung des Einflusses einer passiven Goldbeschichtung auf die Proliferationsantwort im Stent stammen aus experimentellen Untersuchungen. Nikolaychik et al. verglichen differente Oberflächenmaterialien hinsichtlich der Biokompatibilität und der neointimale Proliferation mit dem Ergebnis eines positiven Einfluss auf die Endothelialisation nach Stentimplantation mit Goldbeschichtung.<sup>(302)</sup> Die Goldoberfläche zeigte zudem eine Reduktion der neointimalen Proliferationsantwort im Unterschied zu einer Silber- oder Kupferbeschichtung.<sup>(303,304)</sup> Eine mögliche Erklärung für die diskrepanten klinischen Resultate im Vergleich zu den experimentellen Arbeiten könnte im atherosklerotischen Prozess selbst liegen. Die experimentellen Untersuchungen wurden in atherosklerotisch nicht veränderten Arterien durchgeführt. Die Stents wurden i.d.R. mit niedrigen Druckwerten implantiert. Bei der Behandlung der koronaren Atherosklerose werden Stents in z.T. schwer verkalkten, atherosklerotisch erheblich veränderten Gefäßen mit Implantationsdruckwerten  $\geq 10$  atm. implantiert. Daraus resultiert zwangsläufig ein Gefäßwandtrauma, welches größer eingeschätzt werden muss als im kontrollierten Experiment. Die Proliferationsantwort ist dabei ausgeprägter, sodass ein günstiger Effekt einer passiven Beschichtung möglicherweise nicht mehr ausreicht. Auch

Defekte der Gold-Beschichtung durch den Implantationsvorgang bei Atherosklerose müssen in der Bewertung des Ergebnisses berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse der Studie lassen den Schluss zu, dass eine passive Gold-Beschichtung mit einer signifikanten Zunahme der neointimalen Proliferationsantwort im Vergleich mit herkömmlichen Edelstahlstents verbunden ist. Der Goldstent lässt damit keinen Beitrag zur Senkung der Restenoserate im Vergleich zum Edelstahlstent erwarten.

Neben der passiven Stentbeschichtung hat auch das Stentdesign Einfluss auf die In-Stent-neointimale Proliferation. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen haben verdeutlicht, dass das Stentdesign die Interaktion zwischen Stent und Gefäß sowie das Gefäßtrauma beeinflusst.<sup>(305-307)</sup> Letzteres hat direkten Einfluss auf die neointimale Proliferation.<sup>(307)</sup>

Aus der Literatur liegen unterschiedliche Ergebnisse aus humanen Atherosklerosestudien hinsichtlich des Einflusses des Stentdesigns auf die Restenoseantwort vor.<sup>(162)</sup> Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass das Stentdesign und die Dicke der Stentstreben (stents-struts) die angiographische Restenoserate beeinflussen.<sup>(308)</sup> In der durchgeführten intravasalen Ultraschallstudie konnte dies bestätigt werden. Bezogen auf das Stentdesign ergab sich der größte Vorteil für Stents mit geschlossener Ringbauart. Die passive Goldbeschichtung führte auch bei Stents unterschiedlicher Bauart zu einer verstärkten neointimalen Proliferationsantwort und muss deshalb als Risikofaktor für den Restenoseprozess angesehen werden.

#### **5.4. Diskussion der Ergebnisse der Projekte P12 und P13**

Das Konzept, dass inflammatorische Prozesse über die Adhäsion, Invasion und Aktivierung von Leukozyten in der Gefäßwand und Modifikation von Lipoproteinen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der stabilen Atherosklerose spielen, wurde bereits von Rudolf Virchow postuliert. Mittlerweile gibt es auch für die instabile Plaque und damit für die Entwicklung eines akuten Koronarsyndroms Hinweise hierfür.<sup>(245)</sup> Experimentelle Studien und klinische Beobachtungsuntersuchungen haben den Verdacht ergeben, dass unterschiedliche Erreger einen chronischen Gefäßwandprozess unterhalten und somit Einfluss auf die stabile Atherosklerose nehmen können. Dabei wird die Initiierung der Entzündungsreaktion nach einer bakteriellen Infektion durch Toll-like-Rezeptoren

(TLR) vermittelt. Die Beteiligung der TL-Rezeptoren am atherosklerotischen Prozess liegt nahe, wenn die Atherosklerose als eine multifaktorielle, degenerative und entzündliche Gefäßerkrankung verstanden wird.

In der Tat ist eine Beteiligung des TLR-2- und TLR-4-Polymorphismus in der Atherogenese beschrieben worden. Mittlerweile gibt es auch Hinweise, dass beide Polymorphismen am Restenoseprozess beteiligt sind.<sup>(309,231)</sup>

In unserer Untersuchung wurde überprüft, ob der TLR-9-Rezeptor-Polymorphismus Einfluss auf die Häufigkeit der Restenose nach konventioneller PTCA bzw. Stentimplantation hat. Bislang waren zwei Polymorphismen des TL-9-Rezeptors bekannt, wobei T-1237C assoziiert ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung des Asthma bronchiale.

Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass eine Beteiligung des TL-9-Rezeptors an der neointimalen Proliferation nicht nachgewiesen werden konnte. Dies bedeutet im Unterschied zur Atherosklerose, dass eine direkte Beteiligung des TL-9-Rezeptors am Restenoseprozess durch eine unterhaltene bakterielle Inflammation eher unwahrscheinlich ist.

Dass die Inflammation dennoch Bestandteil des phasenförmigen Ablaufs der Restenose ist, wurde bereits ausgeführt. Die Phase II des Restenoseprozesses ist durch eine floride Entzündungsreaktion gekennzeichnet, wobei das Ausmaß abhängig ist von der Rekrutierung von Leukozyten. Adhäsionsmoleküle spielen hierbei eine bedeutende Rolle.

Die Ergebnisse des Projektes P13 können unter diesem Gesichtspunkt gesehen werden und unterstreichen damit die Bedeutung der Inflammation. Die Häufigkeit der Restenose war, unabhängig vom Alter der Patienten bzw. deren Komorbidität, assoziiert mit dem Vorhandensein des E-Selektin-128-Arg-Allels. Die Ergebnisse bestätigen damit die Rolle des E-Selektin an der Entwicklung der Restenose.

Die Beteiligung des E-Selektin-128-Arg-Allels an der Atherosklerose und frühen koronaren Atherosklerose war bereits bekannt.<sup>(237)</sup> Die Interaktion der E-Selektine zwischen Leukozyten und Endothelzellen machen dies verständlich.<sup>(310)</sup> Entzündliche Prozesse sind charakterisiert durch die Adhäsion von Leukozyten. Die Adhäsion und das Rollen der Leukozyten werden durch E-Selektin vermittelt und stellen neben der Adhäsion von Monozyten und Thrombozyten damit den ersten Schritt in der Initiierung der Atherosklerose dar. Die durch E-Selektin-vermittelte Immunantwort bezieht auch die Endothelzellen mit ein.<sup>(311)</sup> Proinflammatorische Stimuli führen dabei

zu einer Freisetzung von E-Selektin von der Zelloberfläche. Freies E-Selektin dient als Marker für die Aktivität und den Zellschaden von Endothelzellen.<sup>(312)</sup> Eine vermehrte Expression von löslichem E-Selektin ist Bestandteil des atherosklerotischen Prozesses.<sup>(313)</sup>

Hinsichtlich der Restenosehäufigkeit konnte ein Einfluss des löslichen E-Selektins und des E-Selektingenotyps nicht bestätigt werden. Dies steht allerdings nicht im Widerspruch zum Einfluss des E-Selektin-Polymorphismus auf die Restenoserate. Die Bestimmung von löslichem E-Selektin wird durch eine Vielzahl von Faktoren (Angiotensin II, medikamentöse Therapie, Bindungsstärke des sES) beeinflusst und kann damit variabel sein.

Zusammenfassend ist der E-Selektin-128-Arg-Polymorphismus assoziiert mit der Restenosehäufigkeit nach PTCA. Der E-Selektin-128-Arg-Polymorphismus kann damit, im Unterschied zum TL-9-Rezeptor-Polymorphismus, als Risikofaktor für die neointimale Proliferation identifiziert werden.

## **5.5. Diskussion des Ergebnisses des Projektes P14**

Die Familie der Myb-Proteine umfasst bislang drei Mitglieder, die hinsichtlich ihrer Funktion differenziert werden können (a-myb, b-myb und c-myb). Myb-Proteine sind an der Regulation der Transkription unterschiedlicher Gene beteiligt. Alle Myb-Proteine werden auf proliferierenden Zellen exprimiert und nehmen Einfluss auf die Zellzykluskontrolle. Der Restenoseprozess ist charakterisiert durch die Induktion der neointimalen Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. Die Beteiligung des Transkriptionsfaktors (-c-myb) als Zellzyklusprotein lag somit nahe.

In einer Assoziationsstudie wurde der Einfluss des Intron-6-G/T-Polymorphismus auf die binäre Restenoserate überprüft. Dieser Polymorphismus wurde bereits mit der koronaren Atherosklerose in Verbindung gebracht (Praus et al. submitted).

Das Ergebnis der Studie hat im Unterschied zu experimentellen Untersuchungen gezeigt, dass das c-myb-Protein am Restenoseprozess nicht beteiligt ist.<sup>(314)</sup> Ein Einfluss des Polymorphismus Intron-6-G/T des Zellzykluskontrollproteins c-myb auf die Entwicklung bzw. das Ausmaß der Restenose ließ sich nicht bestätigen.

Der Effekt des c-myb-Proteins auf die neointimale Proliferation wird auch in der Literatur unterschiedlich bewertet. In einer experimentellen Untersuchung war die alleinige Überexpression von c-myb nicht mit der Proliferation glatter

Gefäßmuskelzellen verbunden.<sup>(314)</sup> Die von uns durchgeführte klinische Studie bestätigte damit die experimentell gewonnenen Ergebnisse.

## **5.6. Diskussion des Ergebnisses des Projektes P15**

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Reintervention der In-Stent-Restenose in Koronararterien mit kleinem Gefäßdurchmesser sicher und einfach mit hohem technischen Erfolg durchgeführt wurden. In nur 2 Patienten kam es zu einem Reverschluss nach Intervention, in einem Fall mit nachfolgendem Myokardinfarkt.

Die Reintervention war mit einer deutlichen Verbesserung des klinischen Beschwerdebildes der Patienten verbunden. 79% der Patienten klagten über Angina pectoris nur bei schwerer körperlicher Belastung. Die schwere Form der Angina pectoris konnte in 33% bzw. 22% d.F. signifikant reduziert werden (CCS III und IV,  $p < 0.05$ ).

Der angiographische Referenzdiameter lag im Mittel bei 2.17 mm und bestätigt damit, dass die Reinterventionen in sehr kleinen Koronararterien durchgeführt wurden. Die binäre Restenoserate lag bei 57% und ist vergleichbar mit der Untersuchung von Eltchaninoff et al. an großen Gefäßen ( $\varnothing$  2.95 mm).<sup>(315)</sup> Obwohl sich in der vorliegenden Untersuchung kein Einfluss der In-Stent-Restenosemorphologie (diffuse Restenose vs. fokale Restenose) auf die erneute Restenoserate zeigte, kann ein solcher bei Koronararterien mit großem Gefäßdurchmesser festgestellt werden.<sup>(316)</sup> Die erneute In-Stent-Restenoserate liegt hier bei 63% im Vergleich zu 31% für die fokale In-Stent-Restenose. Möglicherweise erklärt sich diese Diskrepanz durch die kleinere Patientenzahl in unserer Untersuchung, sodass der Einfluss der diffusen Restenosemorphologie nicht zum Tragen kam.

Hervorzuheben war die Bedeutung der Reinterventionsstrategie auf die erneute Restenoserate. Ein atheroablatives Verfahren wie z.B. die Laserangioplastie (ELCA) zeigte keinen Vorteil hinsichtlich der Restenose, sondern war im Gegenteil mit einer deutlichen Zunahme der erneuten Restenoserate verbunden, erkennbar am sog. „late loss“. Der späte Lumenverlust war signifikant am geringsten mit der Re-PTCA (0.6mm) und stieg auf 0.9 mm bei Verfahren mit mehr traumatischer Gefäßwandverletzung wie der ELCA oder der erneuten Stentimplantation ( $p < 0.05$ ).

Auch der klinische Verlauf der Reintervention kann verglichen werden mit der Behandlung der In-Stent-Restenose in großen Gefäßen und verdeutlicht damit die

Möglichkeit der sicheren Behandlung. Die Re-PTCA ist dabei Therapie der Wahl unter Berücksichtigung der Studienergebnisse.

Obwohl die Re-PTCA die favorisierte Therapie der In-Stent-Reintervention ist, bleibt sie mit einer hohen Restenoserate verbunden, in kleinen wie auch in großen Gefäßen. Diese Tatsache begründete die intensive Suche nach alternativen interventionellen Behandlungsmöglichkeiten der In-Stent-Restenose. Die Brachytherapie und insbesondere in jüngster Zeit die Therapie mit Medikamentenbeschichteten Stents (Drug Eluting Stents, DES) bieten eine Alternative zur bisherigen konventionellen Re-PTCA.<sup>(317-319)</sup> Die Verfügbarkeit der DES ist aber, bedingt durch die hohen Materialkosten, in Deutschland sehr begrenzt und reduziert damit derzeit ihre Einsatzmöglichkeit.

Im Vergleich zu diesen neuen Verfahren steht die systemische medikamentöse Therapie zur Prävention der In-Stent-Restenose noch ohne durchschlagenden Erfolg da. Zwar wurden zahlreiche Ansätze in kontrollierten, prospektiven Studien getestet, bislang fehlt jedoch der zuverlässige Nachweis einer effektiven Behandlung.<sup>(320)</sup> Trotz dieser enttäuschenden Ergebnisse wurde in einer eigenen Untersuchung die Effektivität einer Angiotensin II-Blockade durch den AT1-Rezeptorblocker Candesartan überprüft. Die Beteiligung des RAS an der neointimalen Proliferation und damit am Restenoseprozess wurde bereits erwähnt und bildete die Rationale für die Studie. Dabei zeigte sich, dass eine systemische blutdruckunabhängige Blockade des AT1-Rezeptors mit einer Reduktion der neointimalen Proliferation in Koronararterien mit kleinem Gefäßdurchmesser ( $\leq 2.75$  mm) verbunden ist.<sup>(Gross et al. submitted)</sup> Im Zeitalter der Ressourcenverknappung, bedingt durch die Limitationen unseres Gesundheitssystems, muss sich zeigen, in wie weit eine systemische Therapie mit einem AT1-Rezeptorblocker die Effektivität herkömmlicher, sog. „bare metal“- Stents in der Therapie kleiner Gefäße verbessern kann.

## **5.7. Diskussion des Ergebnisses des Projektes P16**

Die Studie konnte belegen, dass die Reduktion des LDL-Cholesterin auf Werte im Mittel von 86 mg/dL durch Atorvastatin bzw. von 140 mg/dL in der Kontrollgruppe mit einer langsameren Progression der koronaren Atherosklerose für die Atorvastatin-Patienten verbunden war. Das Plaquevolumen und die Läsionslänge können durch eine intensivierete Lipidtherapie beeinflusst werden. Dies gilt auch für die Plaquemorphologie. Durch die deutliche Senkung der Lipidwerte kam es zu einer

Zunahme des Hyperechogenitätsindex um 42% unter Atorvastatin. Die Veränderung der Plaquekomposition war signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die akustische Charakterisierung der Komposition koronarer Plaques wurde in vitro und in vivo mittlerweile validiert. Eine Korrelation mit feingeweblichen Befunden ist zumindest teilweise vorhanden.<sup>(321)</sup> Danach kann die Hyperechogenität in Verbindung gebracht werden mit dem Vorliegen einer stabilen, fibrösen bzw. elastischen Plaque. Demgegenüber stehen die Nekrose und der Lipidreichtum mit der Instabilität der Plaque in Zusammenhang und werden bei hypoechogenen Ultraschallsignalen gefunden. Der Zusammenhang zwischen veränderter Plaquekomposition und Lipidstatus, der sich in der Studie gezeigt hat, konnte in tierexperimentellen Untersuchungen bestätigt werden. Die gefundene Korrelation zwischen Lipidwert unter Atorvastatin bzw. in der Kontrollgruppe und der korrespondierenden Plaquemorphologie kann somit kausal begründet werden. Dass eine Veränderung der Plaquezusammensetzung mit einer geringeren klinischen Ereignisrate assoziiert ist, konnte bereits gezeigt werden.

Bemerkenswert ist zudem, dass unter einer intensivierten Lipidtherapie das Plaquewachstum verlangsamt werden kann. Die Ergebnisse stehen in Einklang mit anderen Untersuchungen, wenn auch das Signifikanzniveau in der eigenen Untersuchung nicht erreicht werden konnte. Möglicherweise liegt dies an der kurzen Therapiedauer von sechs Monaten.

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass eine intensivierte Lipidtherapie die Plaquekomposition und -progression relevant beeinflussen kann. Beide Parameter determinieren den klinischen Verlauf der Patienten mit koronarer Atherosklerose. Die therapeutische Beeinflussung der koronaren Atherosklerose im Rahmen der sekundären Prävention gilt als *conditio sine qua non* in der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung.