

2. Zusammenfassung

Die nicht-koronare Atherosklerose wird in den nächsten Jahren erheblich an Bedeutung gewinnen. Für die meisten Patienten mit nicht-koronarer Atherosklerose wird die koronare Herzerkrankung weiterhin die erste Manifestationsform der Atherosklerose sein, die diagnostiziert und therapiert wird. Da die nicht-koronare Atherosklerose, mit ihrer unterschiedlichen topographischen Verteilung und klinischen Auswirkung, mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist, sollte der Kenntnisstand über Prävalenz, Bedeutung und Therapie intensiviert werden. Aus interventioneller Sicht sollten dabei Behandlungsmöglichkeiten etabliert werden, die dem Prinzip des multiterritorien Befalls der Atherosklerose gerecht werden. Die Ziele sind dabei gerichtet auf die Senkung der Morbidität und Mortalität der einzelnen Gefäßprovinz. Darüber hinaus sollen durch die Bemühungen eines multivaskulären Therapieansatzes der Erhalt der gesamten vaskulären Gesundheit, das ereignisfreie Überleben und die Prognose der Patienten insgesamt verbessert werden.

In der Untersuchung zur Prävalenz der renovaskulären Atherosklerose bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurde der Zusammenhang zwischen koronarer und nicht-koronarer Atherosklerose deutlich. Die hohe Prävalenz der renovaskulären Erkrankung mit 38% unterstreicht dies eindrucksvoll. Die renovaskuläre Erkrankung ist damit ein zuverlässiger Prädiktor für die Anwesenheit der koronaren Herzerkrankung, während umgekehrt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer renovaskulären Atherosklerose bei Patienten ohne KHK gering ist. Der Schweregrad der renovaskulären Atherosklerose verteilt sich ohne Alters- und Geschlechtspräferenz gleich, bezogen auf den Schweregrad der KHK. Das Ausmaß der KHK ist somit unabhängig vom Schweregrad der renovaskulären Atherosklerose. Risikofaktoren für die Präsenz der renovaskulären Atherosklerose sind neben dem Alter der Patienten, das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz oder einer Niereninsuffizienz, die nicht-koronare Atherosklerose, wie PAVK oder Karotisstenosen. Interessanterweise korreliert die arterielle Hypertonie nicht mit der Prävalenz der renovaskulären Atherosklerose.

Die Untersuchung verdeutlichte den Zusammenhang zwischen renovaskulärer Atherosklerose und KHK und hob überdies hervor, dass das Ausmaß der KHK unabhängig vom Läsionsgrad der renovaskulären Atherosklerose ist. Eine Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems, bereits bei unterkritischem Stenosegrad, ohne

Auswirkung auf den Blutdruck, könnte kausal für die fortgeschrittene koronare Atherosklerose verantwortlich sein. Ob eine frühzeitige interventionelle Therapie die Progression der KHK günstig beeinflussen kann, ist bislang noch nicht geklärt.

Die vom Blutdruck-unabhängigen Effekte auf den kardialen, vaskulären und renalen Endorganschaden eines hochaktivierten Reninsystems wurden in einem experimentellen, doppelt transgenen Rattenmodell für humanes Renin-Gen und humanes Angiotensin-Gen überprüft. Die medikamentöse Blockade von Angiotensin II und zusätzlich von Endothelin A führt zu einer Blutdruck-unabhängigen Abnahme der Mortalität insgesamt und Morbidität des Endorganschadens. Die unterschiedlichen Effekte der Einzeltherapie verdeutlichen den additiven Effekt des Endothelin A in der Vermittlung der Wirkungen von Angiotensin II.

Dies konnte auch in der begleitenden histologischen Untersuchung der Koronararterien belegt werden. Proliferative und proinflammatorische Effekte können durch die Kombinationstherapie verhindert werden, mit Auswirkung auf das vaskuläre Remodeling und damit auf den vaskulären Endorganschaden. Die gewonnenen histologischen Ergebnisse aus dem tierexperimentellen Modell sind übertragbar auf die humane koronare Atherosklerose. Bestimmt wurde das Expressionsmuster des AT1-Rezeptors in Abhängigkeit des Atherosklerosegrades. Der Expressionsgrad nimmt mit zunehmendem Schweregrad der koronaren Atherosklerose zu. Dabei zeigt sich eine Korrelation mit dem Inflamationsgrad, ähnlich den tierexperimentellen Befunden. Die histologischen Untersuchungen haben den Einfluss und die Beteiligung des RAS auf die koronare Atherosklerose und damit auf den vaskulären Endorganschaden auch im Humanexperiment gezeigt.

Klinisch offen bleibt, entsprechend den Prävalenzstudien, bei welchem Läsionsgrad von einer Beteiligung des RAS für den vaskulären, kardialen oder renalen Endorganschaden beim Menschen auszugehen ist. Um dieses näher zu beleuchten, wurde die hämodynamische Relevanz von Nierenarterienstenosen und deren Therapie klinisch überprüft. Identifiziert wurde die hämodynamische und klinische Relevanz einer Nierenarterienstenose ab einem transstenotischen Druckgradienten von ≥ 20 mmHg systolisch. Die Stentimplantation relevanter Nierenarterienstenosen senkt dabei den Blutdruck und stabilisiert die Nierenfunktion der Patienten. Damit kann das medikamentöse Management der Patienten erweitert werden. Die positive Beeinflussung der kardiovaskulären und renalen Morbidität und Mortalität wird damit möglich.

Für Patienten mit zerebrovaskulärer und koronarer Atherosklerose senkt die interventionelle Therapie die Morbidität und wird damit dem Prinzip des multiterritorien Behandlungskonzepts ebenfalls gerecht. Die Stentimplantation von Karotisstenosen ist eine sichere alternative Behandlungsoption zur operativen Revaskularisation. Die Problematik der Restenose in dieser Gefäßprovinz spielt dabei eine untergeordnete Rolle.

Im Unterschied zum Karotisstenting ist die interventionelle Behandlung der KHK begleitet von dem Problem der Restenose. Der Mechanismus der Restenose ist komplex und bislang immer noch nicht völlig verstanden. Unterschiedliche Risikofaktoren können identifiziert werden. Die Senkung der Restenoserate ist von übergeordnetem Interesse in der Therapie der KHK-Patienten.

In den Untersuchungen wurde der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die Restenosewahrscheinlichkeit überprüft. Neben der Konfiguration und der Rolle des Oberflächenmaterials der Stents wurden auf molekularer Ebene Faktoren untersucht, die auf den phasenhaften Ablauf des Restenoseprozesses Einfluss nehmen können. Die Bauart der Stents beeinflusst die neointimale Proliferationsantwort des vaskulären Gewebes, wobei ein geschlossenes Ringdesign der Stents Vorteile in der Reduktion der neointimalen Proliferation hat. Die passive Beschichtung der Stents mit einer Goldoberfläche steigert die Proliferation signifikant und stellt damit einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Restenose dar.

Auf molekularer Ebene ist die inflammatorische Immunantwort nach Stentimplantation Teil des phasenförmigen Verlaufs des Restenoseprozesses. Die Überprüfung einer bakteriellen Mitbeteiligung an der Entzündungsreaktion und die Rolle des Adhäsionsmoleküls E-Selektin bildeten die Grundlage für die Polymorphismusuntersuchungen. Dabei zeigte sich, dass der Toll-like (TL-9)-Rezeptorpolymorphismus ohne Einfluss auf die Restenosehäufigkeit ist, obwohl eine Beteiligung an der Atherosklerose insgesamt bekannt ist. Im Unterschied dazu erwies sich der E-Selektin-128-Arg-Polymorphismus positiv assoziiert mit der Restenosehäufigkeit und verdeutlicht damit die Rolle der zellulären Entzündungsreaktion beim Restenoseprozess. Migration und Zellproliferation repräsentieren die dritte Phase des Restenoseprozesses. Der Transkriptionsfaktor c-myb sollte hinsichtlich seiner Bedeutung für die dritte Phase des Restenoseverlaufs evaluiert werden. C-myb ist an der Regulation des Zellzyklus beteiligt. C-myb wird auf proliferierenden Zellen, wie z.B. auf vaskulären glatten Gefäßmuskelzellen

exprimiert. Eine Beteiligung an der neointimalen Proliferation liegt damit nahe. Die Assoziationsstudie mit dem Intron-6-G/T-Polymorphismus des c-myc konnte dies aber nicht bestätigen. Die kausale Beteiligung des c-myc für die dritte Phase des Restenoseverlaufs ist somit unwahrscheinlich.

Die Behandlung der In-Stent-Restenose stellt die interventionelle Therapie vor große Herausforderungen, da sie mit einer hohen Rezidivrate verbunden ist. Ein angiographisches Kriterium für die Prävalenz der In-Stent-Restenose ist der Gefäßdurchmesser der behandelten Arterien. In der hierzu durchgeführten Untersuchung wurde die Effektivität der Reintervention auf eine weitere Restenose evaluiert. Die Strategie der Reintervention beeinflusst die Häufigkeit einer weiteren Restenose. Die Re-PTCA ist sicher und kann auch in kleinen Gefäßen durchgeführt werden, aber verbunden mit einer hohen Rezidivrate. Atheroablative Verfahren wie die Excimer-Laserangioplastie sind mit der höchsten Rezidivrate verbunden und können für die Behandlung der In-Stent-Restenose in kleinen Gefäßen nicht empfohlen werden.

Die effektivste Therapie der In-Stent-Restenose liegt aber in der Verhinderung der Progression der KHK. Ziel der Untersuchung war deshalb, den Einfluss einer intensivierten Lipidtherapie auf die koronare Atherosklerose mit Hilfe des intravasalen Ultraschalls zu überprüfen. Dabei zeigte sich, dass sowohl Plaquekomposition und Plaqueprogression relevant beeinflusst werden können. Beide Parameter tragen zur Determinierung des klinischen Verlaufs der Patienten bei. Die Beeinflussung der LDL- und HDL-Cholesterinspiegel ist somit ein entscheidender Punkt in der Prävention der kardialen Morbidität und Mortalität.

Patienten mit diffuser Atherosklerose stellen hinsichtlich Diagnostik und Therapie eine außerordentliche Herausforderung dar. Aus kardiologischer Sicht ist die Komplexität der atherosklerotischen Gefäßerkrankung mit ihren Auswirkungen durch die gleichzeitige topographische Verteilung in peripherer, zerebraler, renaler und koronarer Atherosklerose begründet. Im Vordergrund der Bemühungen einer interventionellen Therapie mit multivaskulärem Ansatz steht die Reduktion des Schlaganfalls, die Vermeidung der Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie und die Verbesserung des funktionellen Status der Claudicatio intermittens bzw. die Prävention eines drohenden Extremitätenverlustes. Das bessere Verständnis der koronaren Restenose und deren Behandlung, die Kenntnis der gemeinsamen Prävalenz der koronaren mit der nicht-koronaren Atherosklerose und deren klinischer

Bedeutung sind wichtige Bestandteile für den Erhalt der vaskulären Gesundheit. Multiteritoriale Behandlungsstrategien werden in diesem Zusammenhang zunehmend an Bedeutung gewinnen.