

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Koronare Atherosklerose und
Plaquestabilität:
pathophysiologische Konzepte und
deren klinische Bedeutung**

Auer J, Berent R, Eber B

Kirchgatterer A, Maurer E, Mayr H

Porodko M, Weber T

Journal für Kardiologie - Austrian

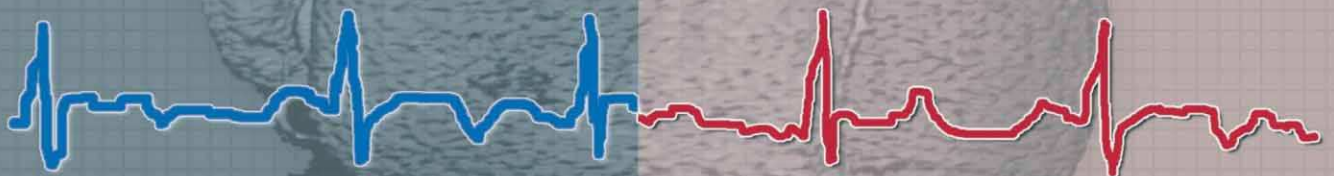
Journal of Cardiology 2000; 7

(10), 394-401

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Koronare Atherosklerose und Plaqueinstabilität: pathophysiologische Konzepte und deren klinische Bedeutung

J. Auer, R. Berent, E. Maurer, H. Mayr, T. Weber, M. Porodko, A. Kirchgatterer, B. Eber

Seit mehr als 70 Jahren ist das Konzept der Plaqueruptur und der konsekutiven Thrombusbildung als Ursache der akuten Koronarsyndrome bekannt. Primär wurde die Entstehung von Myokardinfarkten aus einem thrombotischen Verschuß an hochgradigen Koronarstenosen angenommen. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß in der Regel nicht die hochgradigen Stenosen zu Plaqueruptur und koronarer Thrombusbildung führen, sondern daß nach erfolgter Lyse einer akuten Thrombusformation die Residualstenose an der betreffenden Stelle zumeist nur mäßiggradig ausgeprägt ist. Daraus resultiert das Konzept von Vulnerabilität und Instabilität atherosklerotischer Koronarplaques. Ohne zu einer fixierten hochgradigen verkalkten Koronarstenose zu führen, resultierten aus instabilen vulnerablen Koronarplaques die akuten Koronarsyndrome, wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod.

Neben Plaqueruptur und Plaqueerosion kommen entzündliche Vorgänge in der Gefäßwand für das Zustandekommen von Endothelläsionen und konsekutiven akuten Koronarsyndromen in Betracht. Die Plaquevulnerabilität ist von passiven (physikochemischen, mechanischen) Faktoren und aktiven Mechanismen (Inflammation) abhängig.

Durch spontane oder getriggerte Plaqueruptur kommt es zur Ausbildung einerseits nicht okklusiver Thrombusformationen mit konsekutiver stummer Ischämie, instabiler Angina, „non-q-wave“-Infarkt oder plötzlichem Herztod. Andererseits führt die Ausbildung eines das Lumen vollständig obliterierenden Thrombus' zu einem „q-wave“-Infarkt bzw. zu einem plötzlichen Herztod, vor allem dann, wenn ein inadäquater kollateraler Blutfluß besteht.

Zur Identifikation von vulnerablen Plaques wird heute meist die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung herangezogen. Mit kernspintomographischen Methoden könnte es in Zukunft möglich werden, die Progression und Stabilisierung sowie die Vulnerabilität von atherosklerotischen Plaques beim Menschen direkt zu visualisieren und somit eine bessere Plaquecharakterisierung zu erreichen.

Zur Behandlung der akuten Koronarsyndrome stehen antiischämische und antikoagulatorische beziehungsweise thrombozytär-antiaggregatorische Therapiekonzepte im klinischen Einsatz. Darüber hinaus ist eine Beeinflussung der vaskulären Risikofaktoren von besonderer Bedeutung.

Schlußfolgerung: Neue Konzepte über Plaqueinstabilität und Plaqueruptur wurden in den letzten Jahren erarbeitet und haben die Kenntnisse über Koronarsklerose und akute Koronarsyndrome wesentlich ergänzt, bereichert und verändert. Fortschritte konnten auch in der Identifikation molekularer und zellulärer Mechanismen der Plaqueinstabilität gemacht werden. Erste Schritte in eine Umsetzung neuer Erkenntnisse in therapeutische Konzepte wurden zum Teil bereits gesetzt und werden auch in naher Zukunft zu erwarten sein.

The association of plaque fissures with consecutive thrombus formation and acute coronary syndromes is known for more than 70 years. The concept of severe stenotic coronary lesions that cause myocardial infarction has been generally accepted until recently. Results of studies performed in the last few years have shown that only mild to moderate stenoses persist, in most cases, after thrombus resolution on ruptured plaques. Based on these observations the concept of plaque vulnerability and plaque instability has been established. Clinical manifestations of unstable coronary plaques are acute coronary syndromes like unstable angina, myocardial infarction and sudden cardiac death.

Inflammation, erosion and rupture of plaques are important pathophysiological mechanisms responsible for acute coronary syndromes. Vulnerability of coronary atherosclerotic plaques depends on passive (physicochemical) and active (inflammatory) factors.

Spontaneous or triggered rupture of coronary plaques can cause either a non occlusive thrombus with consecutive silent myocardial ischemia, unstable angina, non-q-wave myocardial infarction and sudden cardiac death, or an occlusive thrombus with q-wave-myocardial infarction and sudden cardiac death, especially in the absence of sufficient collateral blood flow.

Intravascular ultrasound is commonly used to characterize morphology and structure of coronary plaques. Magnetic resonance imaging could possibly offer visualisation of plaque progression, regression and the steps to quiescent coronary plaques in the near future.

Antiischemic, anticoagulatory and antiaggregatory strategies are the tools in the treatment of acute coronary syndromes. Furthermore, lifestyle-modification and intervention of known vascular risk factors are responsible for progression or regression of coronary atherosclerotic lesions.

Conclusion: New concepts on pathophysiology of coronary plaque vulnerability and rupture have been established in the last few years and have contributed to a better and more complete understanding of the molecular and cellular mechanisms involved. This is the first step to translate novel and innovative diagnostic and therapeutic strategies into clinical practice at present and in the near future. J Kardiol 2000; 394-401.

Das Konzept der Plaqueruptur mit Freisetzung von subintimalem thrombogenem Gewebe und letztlich Bildung koronarer Thromben als Ursache für akute Koronarsyndrome wurde erstmals 1926 von Benson beschrieben [1]. Den schlüssigen Beweis für die Entstehung von koronaren Thromben aus rupturierten Plaques lieferte schließlich Constandinides 1966 im Rahmen von Autopsiestudien [2]. In den darauffolgenden beiden Jahrzehnten wurde vor allem von Davis das Konzept der Plaquefissur und der konsekutiven Thrombusbildung im Koronargefäßsystem für die pathophysiologische Erklärung von Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris und plötzlichem Herztod etabliert [3-7]. Tatsächlich konnte in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts im Rahmen koronarangiographischer Studien das Konzept der intrakoronaren Thrombenbildung beim akuten Myokardinfarkt *in vivo* bewiesen werden [8, 9]. Damals wurde angenommen, daß ein Myokardinfarkt aus einem thrombotischen Verschuß an hochgradigen Koronarstenosen resultiert. Auf Grund des klaren

und schlüssigen Konzepts der Koronarthrombosen als Ursache einer Koronarokklusion wurden thrombolytische Substanzen in die Therapie des akuten transmuralen Myokardinfarkts eingeführt. In den folgenden Jahren konnte schließlich gezeigt werden, daß es in der Regel nicht die hochgradigen Stenosen sind, die zu Plaqueruptur und koronarer Thrombusbildung führen, sondern daß nach erfolgter Thrombolysen die Residualstenose an der „culprit lesion“ im Mittel etwa 56 % beträgt [10]. Die Beobachtungen, wonach es in der überwiegenden Anzahl der Fälle an unter 50%igen Koronarstenosen zur Ausbildung von Plaqueruptur und thrombotischer Koronarokklusion kommt, konnten in weiteren Studien klar bestätigt werden [11]. Grundsätzlich gilt, daß der Schweregrad einer Koronarstenose weder zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit noch der Lokalisation eines folgenden Myokardinfarkts gut geeignet ist. Daraus resultiert das Konzept von Vulnerabilität und Instabilität atherosklerotischer Koronarplaques. Ohne zu einer fixierten hochgradigen verkalkten Koronarstenose zu

Von der II. Internen Abteilung mit Kardiologie, A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz Wels

Korrespondenzadresse: Dr. med. Johann Auer, II. Interne Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, A.ö. Krankenhaus d. Barmh. Schwestern v. Hl. Kreuz, Wels, A-4600 Wels, Grieskirchnerstraße 42; E-mail: johann.auer@khwels.at

führen, resultierten aus instabilen vulnerablen Koronarplaques die akuten Koronarsyndrome, wie instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod. Die Identifikation und Stabilisierung von instabilen Plaques wird eine der wesentlichen Herausforderungen der klinischen Kardiologie in den nächsten Jahren darstellen.

Plaqueruptur, Pathophysiologie

Die Ruptur der fibrösen Kappe, die eine atherosklerotische Läsion bedeckt, ist in der überwiegenden Zahl der Fälle die Ursache für eine akute Thrombose (Abb.1). Weniger häufig resultiert eine Koronarthrombose aus einer oberflächlichen Plaqueeosion [12]. Rupturgefährdete Plaques weisen gewisse Charakteristika auf: Sie bestehen aus einem großen Lipidkern und einer sehr dünnen fibrösen Kappe. Zu Erosionen neigende Plaques jedoch haben eine sehr variable Größe und Zusammensetzung [13]. Neben Plaqueruptur und Plaqueeosion kommen entzündliche Vorgänge in der Gefäßwand für das Zustandekommen von Endothelläsionen und konsekutiven akuten Koronarsyndromen in Betracht [14]. Pathohistologische Untersuchungen haben gezeigt, daß rupturgefährdete Plaques sehr häufig aus exzentrischen, lipidreichen Massen, die aus dem Blut in die Arterienwände abgelagert werden, aufgebaut sind. Die Abgrenzung vom Blutstrom geschieht durch eine fibröse Kappe. Rupturierende Plaques sind in der Regel eher weich und weisen eine höhere Konzentration an Cholesterinestern im Vergleich zu freien Cholesterinmonohydratkristallen auf (siehe auch [15]). Darüber hinaus können auch Plaques mit einer gut ausgebildeten Schichte an Matrix und glatten Muskelzellen, die nicht primär als vulnerabel eingestuft werden, oberflächliche Erosionen aufweisen, die durch Thrombogenität und konsekutiver Gerinnelbildung zu instabilen Koronarsyndromen führen können [16]. Neben diesen passiven Phänomenen der Plaqueruptur werden derzeit auch sogenannte aktive Phänomene diskutiert, die in Zusammenhang mit Makrophagenaktivität und Entzündungsvorgängen zu sehen sind [17].

Passive Mechanismen der Plaqueruptur

An der dünnsten Stelle der fibrösen Kappe kommt es in aller Regel zur Plaqueruptur, wobei diese Stelle zumeist eine beträchtliche Infiltration mit Schaumzellen aufweist und deshalb aus physikalischer Sicht geschwächt ist. Bei exzentrischen Plaques ist es häufig die sogenannte Schulterregion, die zwischen Plaque und angrenzender Gefäßwand lokalisiert ist, die die primäre Stelle der Plaquegruppe darstellt. Sowohl pathoanatomische Untersuchungen intakter und rupturierter Plaques als auch biomechanische Untersuchungen an isolierten fibrösen „Caps“ aus der Aorta zeigen, daß die Plaquevulnerabilität im wesentlichen von drei Faktoren abhängt: zirkumferentielle Wandspannung mit mechanischer Schwächung der fibrösen Kappe, Lokalisation, Größe und Zusammensetzung des atheromatösen Kerns und Blutflußcharakteristika, insbesondere die Strömungsverhältnisse im proximalen Abschnitt der Plaques (Plaqueskonfiguration und Angulation zum Blutstrom [18]).

Aktive Plaqueruptur

Wahrscheinlich sind abgesehen von den erwähnten passiven Mechanismen aktive Phänomene der Plaqueruptur von besonderer Bedeutung. Aus Untersuchungen von Atherektomiegewebe von Patienten mit akuten Koronarsyndromen ist bekannt, daß in diesen klinischen Situationen makrophagenreiche Areale innerhalb von

atheromatösen Plaques nachgewiesen werden können [19]. Makrophagen sind in der Lage, extrazelluläre Matrix im Rahmen phagozytotischer Vorgänge oder durch Sekretion proteolytischer Enzyme, wie Plasminogenaktivatoren oder Matrixmetalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen und Stromelysine), abzubauen und zu einer Schwächung der fibrösen Kappe zu führen. Diese wiederum ist die Voraussetzung für die Disposition zur Plaqueruptur (Tab. 1) [16–20].

Lokale Entzündungsreaktionen in atherosklerotischen Plaques können durch zahlreiche Faktoren, unter anderem Lipoproteine (vor allem oxydierte Lipoproteine), Infektionserreger (Chlamydien, Herpesviren, Helicobacter pylori), Autoantigene (Hitzeschockprotein), hervorgerufen werden (Abb. 2) [15]. Durch die Infiltration der Plaques mit aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten und der konsekutiven Bildung von Zytokinen unter matrixabbauenden

Tabelle 1: Merkmale von rupturgefährdeten Plaques

Strukturell:

Lipidreicher Kern, dünne fibröse Kappe, reduzierter Kollagengehalt

Zellulär:

Lokale chronische Entzündungen, erhöhte Makrophagendichte und -aktivität, T-Lymphozyten-Akkumulation an rupturgefährdeten Stellen, erhöhte Neovaskularisation, reduzierte Dichte glatter Muskelzellen, erhöhte Zahl und Aktivität von Mastzellen, Expression von Markern der Entzündungsaktivierung

Molekular:

Matrixmetalloproteinasesekretion, erhöhte Tissue-Faktor-Expression

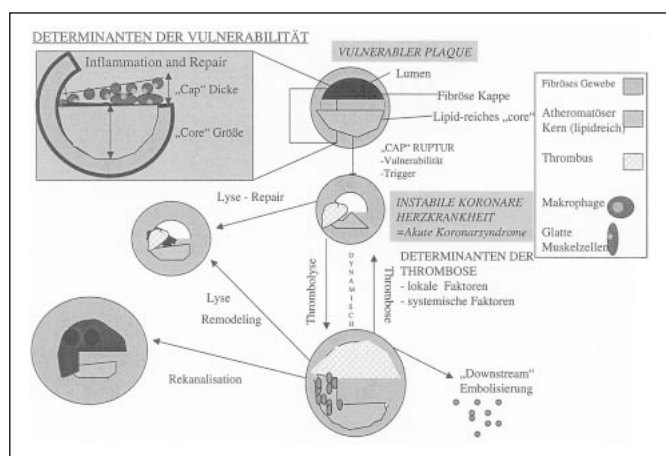


Abbildung 1: Übersicht über die Pathomechanismen der Plaquevulnerabilität, Plaqueruptur und Koronarthrombose

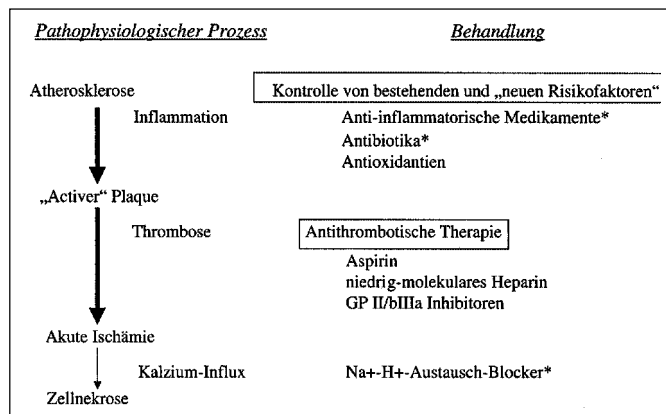


Abbildung 2: Pathophysiologische Aspekte und entsprechende Therapiekonzepte bei akuten Koronarsyndromen (*in klinischer Forschung)

Proteinen kommt es zu einer Schwächung des bindegewebigen Netzwerks der Plaques. Glatte Muskelzellen antagonisieren diese Effekte einerseits durch Induktion von Matrixbildung beziehungsweise Kollagensynthese und andererseits durch Inhibition matrixabbauender Proteine, wie etwa Metalloproteinasen. Metalloproteinasen werden in atherosklerotischen Plaques durch Makrophagen und aktivierte T-Zellen nach Stimulation durch Zytokine (Interferon-gamma, Tumornekrosefaktor [TNF alpha], Interleukin-1 und Makrophagen colony stimulating factor [M-CSF]) gebildet. Durch hohe Spiegel an gamma-Interferon im atherosklerotischen Plaque wird die Proliferation glatter Muskelzellen und somit die Kollagensynthese gehemmt, was wiederum die Plaquevulnerabilität fördert [21].

Mechanischer Streß

Unregelmäßige Plaquekonfiguration und Lipidreichtum des atherosklerotischen Kerns führt zu ungleichmäßiger Verteilung von mechanischer Belastung und kritisch erhöhter Wandspannung in bestimmten Arealen [22–24]. Je dünner die fibröse Kappe ausgebildet ist, umso eher kann es durch chronische, progressiv zunehmende Wandspannung zur Plaqueruptur kommen. Nicht nur die chronische, sondern auch eine plötzliche Zunahme der Wandspannung kann eine Plaqueruptur triggern. Zusätzlich stellen Bewegungen wie Zug, Drehung und Abwinkelung der Koronararterien im Rahmen der Herzaktion chronische mechanische Belastungen dar [25].

Spontane und getriggerte Plaqueruptur

In etwa 50 % der akuten Koronarsyndrome können triggernde Ereignisse, wie körperliche Aktivität oder psychischer Streß, anamnestisch erhoben werden [26]. Sympathikusaktivierung mit Blutdruckerhöhung und Zunahme der Herzfrequenz, der myokardialen Kontraktilität und des koronaren Blutflusses können zur Plaqueruptur beitragen [27]. Auch durch koronare Vasospasmen kann auf Grund einer Kompression des atheromatösen lipidreichen Kerns eine Plaqueruptur ausgelöst werden [28]. Zusätzlich kann im Rahmen von aktivitätsassoziierten, zirkadianen, hyperkoagulatorischen und hyperfibrinolytischen Zuständen direkt eine Thrombusformation getriggert werden [29, 30].

Akute Thrombose im Rahmen von Plaqueruptur und Vasokonstriktion als Ursache für akute Koronarsyndrome

Durch Plaqueruptur kann es einerseits zur akuten Okklusion oder hochgradigen Lumeneinengung mit der klinischen Konsequenz einer instabilen Angina pectoris oder anderer Manifestationsformen der akuten Koronarsyndrome kommen, andererseits ist jedoch vermutlich in der überwiegenden Zahl der Fälle die Ausbildung intramuraler Thromben nicht mit einer manifesten klinischen Symptomatik assoziiert, sondern mit einer stufenweisen Progression der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen einhergehend. Im Rahmen der Plaqueruptur beeinflussen eine Zahl lokal-vaskulärer und thrombogenetischer Faktoren das Ausmaß und die Dauer der Thrombusbildung (Tab. 2) [16, 18].

Das weitere Schicksal des gebildeten Thrombus ist entweder eine partielle Lyse oder eine Organisation des Gerinnsels im Rahmen eines endothelialen „Repairs“. Im Rahmen des rupturierten vulnerablen Plaques, der für etwa zwei Drittel aller akuten Koronarsyndrome ursächlich verantwortlich ist, stellen die freiwerdenden Chole-

sterinester die höchste Thrombogenität dar. Die Konzentration an thrombogenem „tissue-factor“ korreliert mit der Infiltrationsdichte an Makrophagen, sodaß vermutlich auch Entzündungszellen zur Thrombogenität rupturierender Plaques beitragen [19].

Vasokonstriktion ist ein alternativer Mechanismus beim Zustandekommen von instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt. Endotheliale Dysfunktion in der Nähe von atherosklerotischen Plaques, Schädigung der Arterienwand im Rahmen der Atherosklerose und Plaqueruptur sind als zugrundeliegende Mechanismen für die Vasokonstriktion anzusehen. Im Rahmen der Plaqueruptur kommt es sowohl zu plättchenabhängiger als auch zu thrombinabhängiger Vasokonstriktion an der Stelle der Plaqueläsion [31, 32]. Plättchenabhängige Vasokonstriktion wird durch Serotonin und Thromboxan A₂ vermittelt, zu thrombinabhängiger Vasokonstriktion kommt es nur bei schwerer Schädigung der Gefäßwand mit zumindest partiellem Fehlen von funktionstüchtigem Endothel und direkter Interaktion mit glatten Gefäßmuskelzellen [33].

Klinische Konsequenzen von Plaqueruptur und Thrombusbildung

Durch spontane oder getriggerte Plaqueruptur kommt es zur Ausbildung nicht okklusiver Thrombusformationen mit konsekutiver stummer Ischämie, instabiler Angina, „non-q-wave“-Infarkt oder plötzlichem Herztod. Die Ausbildung eines das Lumen vollständig obliterierenden Thrombus führt zu einem „q-wave“-Infarkt bzw. zu einem plötzlichen Herztod, vor allem dann, wenn ein inadäquater kollateraler Blutfluß besteht. Das Ausmaß der klinischen Manifestation ist abhängig von der Größe der Plaqueruptur, dem Ausmaß des lokalen Blutflusses und der Aktivität des fibrinolytischen bzw. thrombotischen Systems. Plaqueruptur ohne manifeste klinische Symptomatik scheint ein häufiges Ereignis zu sein und kann in Autopsieserien von nichtkardiovaskulären Todesfällen in 8 % bei Patienten mit koronarer Atherosklerose und sogar in 22 % bei Patienten mit vordiagnostizierter koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie gefunden werden [34]. Asymptomatische Thrombusformation bei Plaqueruptur ist ein wichtiger Mechanismus, der zur Größenzunahme atherosklerotischer Plaques führt und somit als klinisches Äquivalent eine chronisch stabile Angina pectoris verursacht [35].

Im Gegensatz zur instabilen Angina pectoris, die aus pathophysiologischer Sicht primär durch eine Reduktion des koronaren Blutflusses bedingt ist, resultiert die stabile

Tabelle 2: Thrombogenetische Risikofaktoren

Lokale Faktoren

- Ausmaß der Plaqueruptur (Erosion, Ulkus)
- Ausmaß der Stenose (Änderungen der Plaquemorphologie)
- Gewebefaktoren (lipidreicher Plaque)
- Oberfläche des Restthrombus (Rezidiv)
- Vasokonstriktion (Plättchentrombin)

Systemische Faktoren

- Cholesterin, Lipoprotein a, Triglyzeride
- Katecholamine (psychischer, physischer Streß, Raucherstatus, Kokain)
- Fibrinogen, reduzierte Fibrinolyse (PAI-1), aktivierte Plättchen- und Gerinnungsfaktoren (Faktor VII, Thrombin, Prothrombinfragment 1 und 2, Fibrinopeptid A)
- Infektion (Chlamydia pneumoniae, CMV, Helicobacter pylori)

Angina pectoris aus einem Mißverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffverbrauch und der Sauerstoffzufuhr an das Myokard. Bei der instabilen Angina pectoris ist in der Mehrzahl der Fälle der sich primär entwickelnde Thrombus labil und führt zu einer vorübergehenden inkompletten Okklusion des Gefäßlumens in der Dauer von wenigen Minuten. Zusätzlich leistet die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus Plättchen und die im Rahmen einer Endotheldysfunktion ablaufenden Vasokonstriktion einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion des koronaren Blutflusses. Beim „non-q-wave“-Infarkt kommt es im Rahmen von Läsionen atherosklerotischer Plaques zu einer im Mittel eine Stunde andauernden Gefäßobliteration [36].

Ungefähr ein Fünftel der Patienten mit „non-q-wave“-Infarkt haben ein über eine Stunde verschlossenes Infarktgefäß mit kollateraler Versorgung des distalen Myokardbezirks. Diese Überlegungen werden unterstützt durch passagere Hebungen des ST-Segments im EKG und einen frühen Gipfel der CPK sowie eine doch hohe Rate offener Infarktgefäße im Rahmen einer frühen Angiographie. Spontane Thrombolyse, Rückbildung einer initial bestehenden Vasokonstriktion und das Vorhandensein von kollateraler Blutversorgung spielt an der Pathogenese von „non-q-wave“-Infarkten mit limitierter Dauer der Myokardischämie und der Verhinderung der Ausbildung von transmuralen Myokardinfarkten („q-wave“-Infarkten) eine Rolle. Beim akuten transmuralen Myokardinfarkt („q-Wellen“-Infarkt) führt eine in der Regel größere Plaquesfissur zur Ausbildung eines persistierenden Thrombus, der wiederum zu einer abrupten und vollständigen Gefäßobliteration in der Dauer von mehr als einer Stunde zu einer transmuralen Myokardnekrose führt [36].

Die koronare Läsion, die für den Infarkt oder andere akute Koronarsyndrome verantwortlich ist, ist häufig vom Stenosegrad her nur mild oder moderat ausgeprägt. Somit ist die Sequenz Plaqueruptur und Thrombusbildung am Zustandekommen eines akuten Koronarverschlusses wichtiger als der Schwere- bzw. Stenosegrad der zugrundeliegenden Koronarläsion.

Methoden zur Identifikation vulnerabler Plaques

Die Koronarangiographie ist lediglich eine „Lumino-graphie“ und gibt wenig Aufschlüsse über die Gefäßwandpathologie [37]. Im Rahmen des sogenannten Gefäßwand-Remodelings kommt es zur Anpassung der Koronararterien an die Ausbildung von Koronarplaques durch ein Größenwachstum mit Zunahme des äußeren Durchmessers, sodaß der lumenale Durchmesser selbst primär weitgehend erhalten bleibt [38]. Daraus resultiert in der Initialphase der Koronarsklerose ein normales oder nahezu normales Koronarangiogramm trotz beträchtlicher koronarsklerotischer Veränderungen. Somit kann ohne angiographisch nachzuweisende Stenose oder bei nur geringfügiger Lumeneinengung in Gegenwart eines instabilen Plaques jederzeit ein unter Umständen fatales koronares Ereignis auftreten. Somit ist die Koronarangiographie für die Vorhersage klinisch relevanter koronarer Ereignisse nicht geeignet. Derzeit steht eine Reihe von Methoden zur Identifikation vulnerabler Plaques zur Verfügung, die klinische Bedeutung ist Gegenstand laufender Untersuchungen und kann zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschließend bewertet werden.

Durch *intravaskulären Ultraschall* können die Morphologie und Geometrie atherosklerotischer Plaques visuali-

siert und eine Charakterisierung der Läsionen an Hand von Fibrose und Kalzifikation vorgenommen werden (Abb. 3) [39]. Zum heutigen Zeitpunkt ist der intravaskuläre Ultraschall nicht in der Lage, eine sichere Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Plaques vorzunehmen [40].

Zunehmende Verbesserung der Technologie könnte in Zukunft eine bessere Charakterisierung, vor allem der Dicke des Lipidkerns und der fibrösen Kappe und somit der möglichen Vulnerabilität, erlauben. Die im Rahmen der „*Electron beam computed tomography*“ (EBT) festgestellte Koronarkalzifikation korreliert gut mit dem Gesamtausmaß von Koronarplaques bei über 50jährigen Patienten [41]. Je größer die Menge an Koronarkalzifikation, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, ein klinisch relevantes Koronareignis zu erleiden [42]. Unklar bleiben jedoch die Rolle der Kalzifikation in der Pathophysiologie instabiler Plaques und die Bedeutung von Gefäßwandverkalkungen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit von Plaquerupturen. Koronarkalzifikationen, die durch EBT visualisiert werden können, sind weniger zur Identifikation instabiler Plaques geeignet, als vielmehr ein Indikator für das Ausmaß der zugrundeliegenden Atherosklerose und erlauben indirekt die Vermutung, daß gleichzeitig auch lipidreiche instabile Plaques vorliegen könnten.

Durch direkte *perkutane transluminale Koronarangioskopie* kann die lumenale Gefäßoberfläche von Koronararterien dargestellt werden. Durch angioskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Plaqueruptur und Thrombusbildung bei 68 % von Patienten mit instabiler Angina und bei 17 % von Patienten mit stabiler Angina pectoris auftreten [40]. Sogenannte gelbe Plaques konnten in gleicher Frequenz bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris nachgewiesen werden. Somit erlaubt die Angioskopie keine Identifikation vulnerabler lipidreicher Plaques mit dünner Kappe.

Im Rahmen *kernspintomographischer Untersuchungen* können atherosklerotische Läsionen detailliert dargestellt, deren Aufbau aus fibröser Kappe und Lipidkern exakt untersucht und sogar Plaquesfissuren nachgewiesen werden [43]. Durch MRI-Untersuchungen an Karotisplaques gelang es, eine Feinanalyse des Lipidkerns, der fibrösen Kappe, von

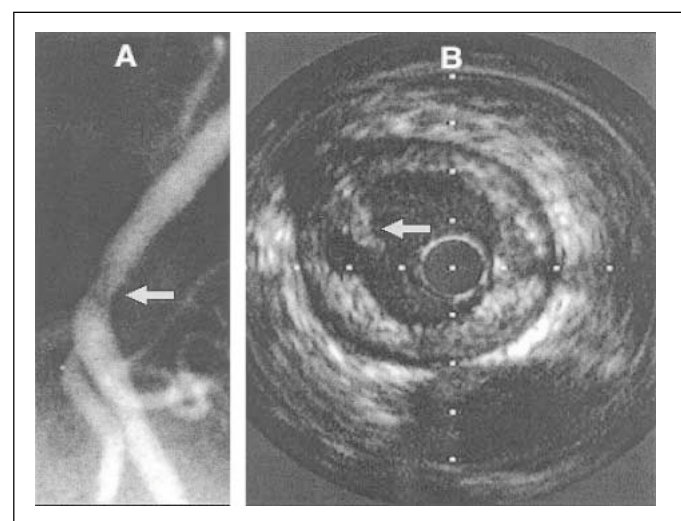


Abbildung 3: „Instabile“ Plaque im Stamm der rechten Herzkranzarterie – selektive Koronarangiographie (links) und korrespondierender intravaskulärer Ultraschall (IVUS; rechts). Einriß der Gefäßintima [Pfeil rechts] (die Stelle des mit intravaskulärem Ultraschall untersuchten Gefäßsegments ist mit einem Pfeil gekennzeichnet).

Verkalkungen und normaler Media sowie Adventitia als auch Einblutungen in Plaques und akute thrombotische Formationen nachzuweisen [44]. Mit kernspintomographischen Methoden könnte es in Zukunft möglich werden, die Progression und Stabilisierung sowie die Vulnerabilität von atherosklerotischen Plaques beim Menschen zu visualisieren. Die Untersuchung von Koronararterien ist jedoch zum heutigen Zeitpunkt aus technischer Sicht auf Grund der Herzbewegungen schwierig.

Experimentelle Methoden zur Identifikation vulnerabler Plaques umfassen *Thermographie, Spektroskopie, Radioisotopen-Szintigraphie* und *Serummarker der Inflammation*, wie etwa das C-reaktive Protein.

Aspekte zur Therapie bei instabilen Koronarplaques

Nach durchgemachter instabiler Angina pectoris oder nach non-q-wave-Myokardinfarkt ist das Risiko für eine rezidivierende Myokardischämie hoch. Im Rahmen rezenter Studien, die für die Behandlung der akuten Koronarsyndrome Aspirin, Heparin und antiischämische Pharmaka in Kombination mit koronarer Revaskularisation als Standardbehandlung einsetzten, wurde über das Auftreten von Tod und Myokardinfarkt im Mittel in 8 % nach 4 Wochen und in 14 % nach 6 Wochen berichtet. Die kombinierten Endpunkte Myokardinfarkt, Tod und refraktäre Angina traten mit Häufigkeiten von 15–25 % auf [45–59].

Der Zeitraum eines erhöhten Risikos für das Auftreten koronarer Ereignisse nach einer initialen instabilen Phase erstreckt sich über zumindest 3 Monate. Das Wiederauftreten von Ischämie weist auf eine inkomplette Heilung hin und zeigt, daß instabile Angina nicht nur ein akuter, selbstlimitierender Prozeß ist, sondern auch einen akuten Schub eines zugrundeliegenden persistierenden Krankheitsprozesses darstellen kann. Im Rahmen einer instabilen Angina pectoris ist der ursächliche Plaque aktiviert, und eine neue Plaqueruptur mit konsekutiver Thrombusbildung kann jederzeit auftreten. Neue antithrombotische Behandlungsregime mit dem Ziel einer Plaquestabilisierung und der Verhinderung von Plaquereaktivierung und Wiederauftreten ischämischer Episoden sind derzeit Gegenstand intensiver klinischer Untersuchungen.

Betarezeptorenblocker sind in der Lage, Rezidivinfarkte nach einem bereits durchgemachten Myokardinfarkt zu reduzieren, wobei eine etwa 20%ige Reduktion der kardialen Mortalität und eine 25%ige Reduktion der Inzidenz von Reinfarkten sowie eine etwa 30%ige Reduktion der Inzidenz des plötzlichen Herztodes zu erwarten ist [60]. Ursächlich dürften für die vorteilhaften Effekte der Betablocker-Therapie eine Reduktion der Wandspannung auf Grund einer Blutdrucksenkung und eine Senkung des Sympathikotonus im Rahmen von Stress und Aufregung verantwortlich sein [61].

ACE-Hemmer reduzieren in der Sekundärprävention die Rate an Myokardinfarkten, wobei die vermuteten plaquestabilisierenden Mechanismen bislang nicht exakt geklärt sind [62–64].

Vitamin E scheint ebenso günstige Effekte auf die kardiovaskuläre Mortalität im Rahmen plaquestabilisierender Mechanismen zu besitzen. Antioxidativ wirkende Substanzen könnten auf Grund der reduzierten Oxidation von Lipoproteinen mit niedriger Dichte (low

density lipoproteins; LDL) zu einer Plaquestabilisierung beitragen [65–68].

In rezenten Untersuchungen konnte für Makolidantibiotika eine Reduktion der Rate von Koronarereignissen bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen gezeigt werden [69, 70].

Antithrombotische Medikamente (Aspirin, Ticlopidin, Clopidogrel, GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker, Heparin, Hirudin) führen streng genommen zu keiner Plaquestabilisierung, sondern reduzieren das Ausmaß der Thrombusbildung im Rahmen einer Plaqueläsion bzw. Plaqueruptur (Abb. 4, 5).

Die vermutlich wichtigste Substanzgruppe zur Plaquestabilisierung sind Lipidsenker (Abb. 6). In einer Reihe von klinischen Studien mit Statinen konnte eine deutliche Risikoreduktion akuter koronar-ischämischer Ereignisse und der Mortalität gezeigt werden [71–73]. Im Rahmen dieser Studien stehen Änderungen der luminalen Durchmesser nicht in Korrelation mit der Änderung an Koronarereignissen. Somit ist anzunehmen, daß die Lipidsenkung nicht über den Mechanismus einer Änderung des luminalen Durchmessers zur Reduktion klinischer Ereignisse führt, sondern andere Mechanismen inklusive Plaquestabilisierung, Verbesserung der endothelialen Funktion und profibrinolytische Effekte hierzu beitragen [74–76]. Der Lipidgehalt von atheromatösen Plaques nimmt unter einer cholesterinsenkenden Therapie und Normalisierung der Serumcholesterinwerte nach 6 Monaten ab, und nach 2 Jahren enthalten die atherosklerotischen Plaques in Mittel einen Cholesterinanteil von lediglich 40 % des Ausgangswertes [77, 78]. Eine relative Zunahme von kristalli-

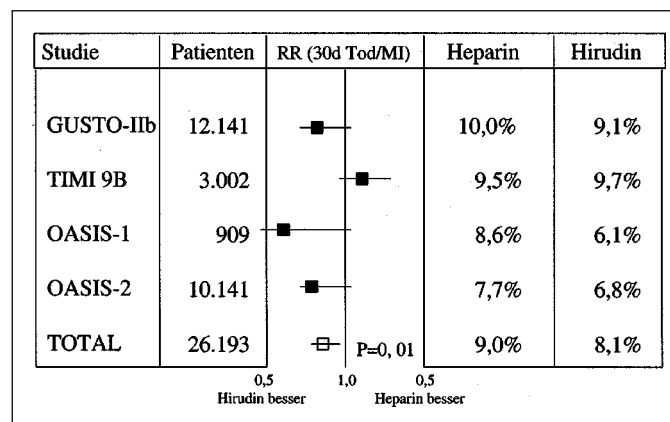


Abbildung 4: Effekte von Hirudin beim akuten Koronarsyndrom (CARE-Studie, Sacks et al. NEJM 1996)

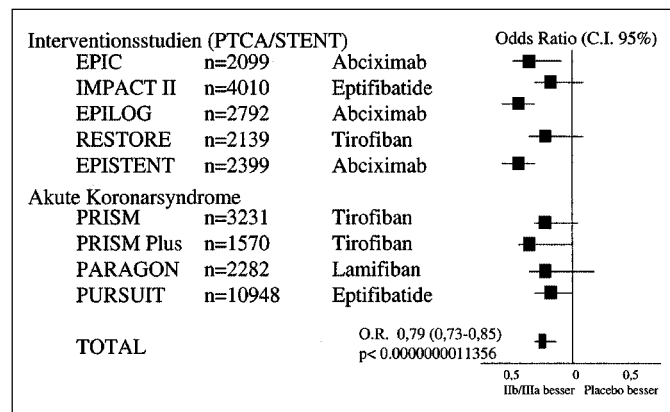


Abbildung 5: Effekte von thrombozytären Glykoprotein-Rezeptorblockern (GP IIb/IIIa-Rezeptorblocker)

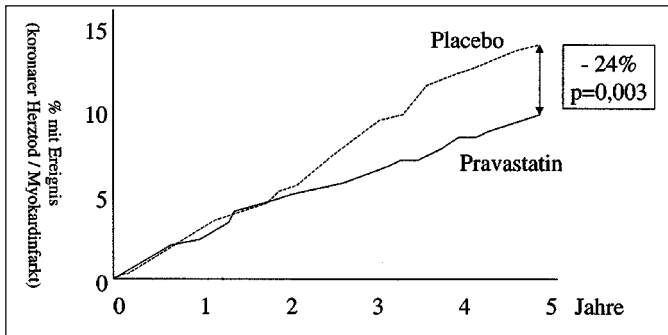


Abbildung 6: Einfluß einer medikamentösen Cholesterinsenkung in der Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit

nem Cholesterinmonohydrat im Vergleich zu Cholesterinester unter Statintherapie führt zu einer erhöhten Steifigkeit und Plaquestabilität [79]. Ein zusätzlicher Mechanismus der Plaquestabilisierung durch lipidsenkende Therapie scheint eine Reduktion der Infiltrationsdichte inflammatorischer Zellen und Hemmung der Makrophagen-Aktivierung in atherosklerotischen Plaques zu sein. Zusätzlich wurde unter lipidsenkender Therapie eine Reduktion der Matrixmetalloproteinase-Aktivität in atherosklerotischen Plaques als möglicher zusätzlicher Mechanismus einer Plaquestabilisierung beobachtet [80, 81].

Therapie der Plaquestabilisierung in Zukunft

Vielversprechende zukünftige Therapiestrategien beinhalten die Kontrolle von Triggermechanismen der Plaqueaktivierung, der Plaqueentzündung und der Plaque-ruptur. Zusätzlich kommen neue, bessere antithrombotische Strategien in Betracht. Gesicherte Maßnahmen zur Reduktion des Atheroskleroserisikos umfassen Nikotinabstinenz, antihypertensive Therapie, Reduktion des LDL-Cholesterins und körperliche Aktivität. Zusätzliche Faktoren, deren Bedeutung gegenwärtig Gegenstand klinischer Untersuchungen ist, sind Homocystein, Östrogenmangel, P-Selektin und von-Willebrand-Faktor-Spiegel sowie Fibrinogen, „tissue-factor“, Faktor VII, Plasminogenaktivator-Inhibitor und Lipoprotein a. Der Wert von Markern der Inflammation (CRP, Interleukin, P-Selektin, Adhäsionsmoleküle, aktivierte Leukozyten, Plättchen-Leukozytenaggregate) und deren Beeinflussung durch neue Therapiemaßnahmen bedarf weiterer klinischer Forschung, um den Stellenwert in der klinischen Praxis beurteilen zu können.

Mit dem besseren Verständnis molekularer Mechanismen der Plaqueinstabilität und neuer Erkenntnisse auf dem Gebiet der Gentherapie lassen zukünftig Therapiekonzepte mit einer Interaktion etwa des „tissue-factors“, und von Matrix-Metalloproteinasen möglich erscheinen. Darüber hinaus werden gegenwärtig Konzepte über den Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden zur Hemmung proinflammatorischer Moleküle, etwa des „nuclear-factors kappa B“ (NF- κ b), und der Expression von Stickoxidsynthetase (NOS) oder Prostacyclinsynthetase mit dem Ziel einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion und des damit assoziierten thrombogenen Zustandes untersucht [82].

Therapiekonzepte

Über viele Jahre dominierte das Konzept einer hochgradigen Lumeneinengung und der konsekutiven Therapie von Koronarstenosen mittels interventioneller oder chirurgischer Revaskularisation die Therapie der koronaren Herzkrankheit. Es zeigte sich jedoch, daß durch Revaskularisation zwar eine Reduktion an Symptomen, jedoch keine Verhinderung von Myokardinfarkten zu beobachten

war. In mehreren Vergleichsstudien zwischen Bypasschirurgie und konservativ-medikamentöser Behandlung konnte kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz von Myokardinfarkten gezeigt werden [83, 84].

Auch für interventionelle Verfahren (perkutane Koronarinterventionen, PCI) zur koronaren Revaskularisation konnte keine Reduktion in der Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit gezeigt werden [85–87]. Obwohl die Angioplastie eine sehr effektive symptomatische Therapie der Angina pectoris darstellt, scheint das Risiko der interventionsassoziierten Koronareignisse diesen Vorteil auszugleichen. Die konservativ-medikamentöse Therapie ist eine effektive Therapiemaßnahme bei akuten Koronarsyndromen. Demgegenüber zeigt der frühe Einsatz von Angiographie und Revaskularisation nur bei spontaner oder induzierter Myokardischämie Vorteile [88] und ist bei stabilen Patienten in der frühen Phase möglicherweise sogar kontraproduktiv [89, 90]. Das Konzept instabiler atherosklerotischer Plaques bietet für die genannten Beobachtungen eine Erklärung. Eine Reihe von Studien über lipidsenkende Medikation zeigte im Vergleich zu revaskularisierenden Strategien eine deutliche Reduktion von akuten koronaren Ereignissen, insbesondere Myokardinfarkten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [71–73].

Bislang gibt es keine Untersuchungen über das Langzeitergebnis einer aggressiven lipidsenkenden Therapie im Vergleich zur mechanischen Revaskularisation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit [91]. Eine rezent publizierte Untersuchung konnte hinsichtlich der Inzidenz ischämischer Ereignisse nach 18 Monaten Vorteile für eine aggressive Lipidsenkung im Vergleich zu revaskularisierenden Strategien zeigen [92].

Schlußfolgerung

Neue Konzepte über Plaqueinstabilität und Plaque-ruptur wurden in den letzten Jahren erarbeitet und haben das Wissen über koronare Atherosklerose und akute Koronarsyndrome bereichert. Fortschritte konnten auch in der Identifikation molekularer und zellulärer Mechanismen der Plaqueinstabilität gemacht werden. Erste Schritte in eine Umsetzung neuer Erkenntnisse in therapeutische Konzepte wurden zum Teil bereits gesetzt und werden auch in naher Zukunft zu erwarten sein [93, 94].

Literatur:

1. Benson RL. Present status of coronary artery disease. Arch Pathol Lab Med 1926; 2: 876–916.
2. Constandinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis. J Atheroscler Res 1966; 6: 1–17.
3. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. Br Heart J 1976; 38: 659–64.
4. Davies MJ, Fulton WF, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischemic myocardial necrosis. J Pathol 1979; 127: 99–110.
5. Davis MJ, Thomas T. The pathological basis of microanatomy of occlusive thrombus formation in human coronary arteries. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1981; 294: 225–9.
6. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med 1984; 310: 1137–40.
7. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. Br Heart J 1985; 53: 363–73.
8. DeWood MA, Spores J, Notske R, Moser LT, Burroughs R, Golden MS. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303: 897–902.

9. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 609–16.
10. Brown BG, Gallery CA, Badger RS, Kennedy JW, Mathey D, Bolson EL. Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerotic lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction: Quantitative angiographic observations. *Circulation* 1986; 73: 653–61.
11. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm-Monsen C, Leavy J, Weis M. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56–62.
12. Davies MJ. A macro- and a micro-view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 280 (Suppl II): 38–46.
13. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013–20.
14. van der Wal AC, Becker AL, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture of erosion in thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36–44.
15. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Atheroscler Thromb* 1994; 14: 230–4.
16. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276–81.
17. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regstrom J, Fuster V. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrose caps of atherosclerotic plaques: Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implication for plaque rupture. *Circulation* 1995; 92: 1565–9.
18. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture: Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–46.
19. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cueller J, Murcia AN, Palacios IF, Gold HK, Mehran R, Sharma SK, Nemerson Y, Fuster V, Fallon JT. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndroms. *Circulation* 1996; 94: 3090–7.
20. Libby P. Molecular basis on the acute coronary syndroms. *Circulation* 1995; 91: 2844–50.
21. Hansson GK, Jonasson L, Lofsteth B, Stemme S, Kocher O, Gabbiani G. Localisation of T-lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 1988; 72: 135–41.
22. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologists. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1289–95.
23. McIsaac AI, Thomas JD, Topol EJ. Towards the quiescent coronary plaque. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1228–41.
24. Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941–4.
25. Stein PD, Hamid MS, Shivkumar K, Davies TP, Khaja F, Henry JW. Effects of cyclic flexion of coronary arteries on progression of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1994; 73: 431–7.
26. Tofler GH, Stone PH, Maclure EN, Edelman E, Davis VG, Robertson T. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction. (The MILIS-study). *Am J Cardiol* 1990; 66: 22–7.
27. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–43.
28. Lin CS, Penha PD, Zack FG, Lin JC. Morphodynamic interpretation of acute coronary thrombosis with special reference to volcano-like eruption of atheromatous plaque caused by coronary artery spasm. *Angiology* 1988; 39: 535–47.
29. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1514–8.
30. Andriotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart AC, Aber VR. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988; 62: 635–7.
31. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AN, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distante A, Pesola A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: A conclusion derived from the study of preinfarction angina. *N Engl J Med* 1978; 299: 1271–7.
32. Bogati P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion of the unstable angina. *Circulation* 1994; 90: 5–11.
33. Willerson JT, Golino P, Eit J, Campbell WD, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198–205.
34. Davies MJ, Bland JN, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203–8.
35. Edwards WD. Atherosclerotic plaque. Natural and unnatural history. *Monogr Pathol* 1995; 37: 12–46.
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndroms. *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50; 310–8.
37. Topol EJ, Niessen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333–42.
38. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1985; 316: 1371–5.
39. Hodgson JN, Reddy KG, Suneja R, Nair RN, Lesnefsky EJ, Sheehan HM. Intracoronary ultrasound imagine: Correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 35–44.
40. de Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, Escaned J, Di Mario C, de Jaegere PP. The ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina. A study with intracoronary angioscopy and ultrasound. *Circulation* 1995; 92: 1408–13.
41. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, Wolfkiel C. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: Multicenter Study. *Circulation* 1996; 93: 898–904.
42. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing group. *Circulation* 1996; 94: 1175–92.
43. Skinner MP, Yuan C, Mitsumori L, Hayes CE, Raines EW, Nelson JA. Serial magnetic resonance imaging of experimental atherosclerotic detects lesions fine structure, progression and complications in vivo. *Nat Med* 1995; 1: 69–73.
44. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996; 94: 932–8.
45. TIMI 3-B Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and the comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction: Results of the TIMI-3-B Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545–56.
46. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour J, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Staziak J, DeGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, Heparin or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105–11.
47. The RISC-Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
48. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE, Schnaper HW, LeWinter MN, Linares E, Pouget JN, Sabharwai SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in man with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309: 396–403.
49. Cairns JA, Gent M, Singer J, Finie KJ, Frogatt EN, Holder DA, Jablonsky G, Kostuk WJ, Melendez LJ, Müers NG, Sakett DL, Seali WJ, Tanser PH. Aspirin, sulphinpyrazone or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369–75.
50. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: The CAPTURE Trial. *Lancet* 1997; 349: 1429–35.
51. Theroux P, for the PRISM-PLUS Investigators. Platelet receptors inhibition for ischemic-syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.
52. White HD, on behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–505.
53. Califf R. PURSUIT-Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptors Suppression Using Integrilin Trial (PURSUIT). *N Engl J Med* 1998; 339: 436–43.
54. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie GG, Van der Meer J, Oleissson E, Undeland S, Ludwig K, for the FRIC-Investigators. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acuteley with placebo for six weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61–8.
55. The FRISC Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561–8.
56. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RN, Fox KAA, Premmureur J, Bignonzi F,

- for the Efficiency and Safety of Subcutaneous Enoxaprin in Non-Q-wave Coronary Event (ESSENCE) Study Group. Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for unstable angina in non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
57. The Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-II-b investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
 58. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Comparison of the effects to two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST-elevation. A pilot study. *Circulation* 1997; 97: 769-77.
 59. Yusuf S, for the Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-II) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-38.
 60. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview over the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
 61. Frishman WH, Lazar EJ. Reduction of mortality, sudden death and non fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: A new hypothesis regarding the cardioprotective action of betaadrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1990; 66: 66G-70G.
 62. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye EA, Buster L, Brown EJ Jr, Kuddly TE. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction of the myocardial function. Results of the survival and ventricular in largement trial. The SAVE investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
 63. Yusuf S, Peppine CJ, Garces C, Pouleur H, Salem D, Kostis J. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fraction. *Lancet* 1992; 340: 1173-8.
 64. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Benedict CR. Emergence role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
 65. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JD, Colditz A, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-9.
 66. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in man. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-6.
 67. Stevens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study. *Lancet* 1996; 347: 781-6.
 68. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 408-16.
 69. upta S, Leatham EW, Carrington RD, Mendall MA, Kaski JC, Kamm AJ. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 404-7.
 70. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B. Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndroms: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350: 404-7.
 71. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: A Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 72. Sheperd J, Koppe SM, Fort I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 33: 1301-7.
 73. Sacks FM, Pasternak RC, Gibson CN, Rosner B, Stone PH. Effect on coronary atherosclerosis of decrease in plasma cholesterol concentrations in normal cholesterolemia patients. Harvard Atherosclerotic Reversibility Project (HARP-Group). *Lancet* 1994; 344: 1182-6.
 74. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS research group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76.
 75. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
 76. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1643-50.
 77. Armstrong ML, Megan MB. Lipid depletion in atheromatous coronary arteries in rhesus monkeys after regression diets. *Circ Res* 1972; 30: 675-80.
 78. Clarkson TB, Bond MG, Bullock BC, Mazetta CA. Study of atherosclerosis regression in Macaca mulatta. IV. Changes in coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and then regressed for 24 or 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Exp Mol Pathol* 1981; 34: 345-68.
 79. Loree HN, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DN, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Atheroscl Thromb* 1994; 14: 230-4.
 80. Aikwa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: The potential mechanism of lesion stabilisation. *Circulation* 1998; 97: 2433-44.
 81. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 684-91.
 82. Kullo J, Mozes G, Schwartz RS, Glocviczki P, Crotty TB, Barber DA. Adventitial gene transfer of recombinant endothelial nitric oxide synthase to rabbit carotid arteries alters vascular reactivity. *Circulation* 1997; 96: 2254-61.
 83. Frye RL, Fisher L, Schaff HV, Gersh BJ, Vlietstra RE, Mock NB. Randomized trials in coronary artery bypass surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30: 1-22.
 84. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW. Effect of coronary bypass graft surgery on survival: overview of ten-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
 85. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease. Veterans affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
 86. Hueb WA, Bellotti G, deOliveira SA, Arie S, DeAlbuquerque CP, Jatene AD. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): A prospective randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1600-5.
 87. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-II). RITA-II trial participants. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
 88. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000; 356: 9-16.
 89. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). Danish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748-55.
 90. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MA, Blaustein AS, Deedwania CE, Zoble RG. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with conservative management strategy. Veterans affairs non-Q-wave infarction strategies in Hospital (VANQWISH) trial investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
 91. Gould KL. Reversal of coronary atherosclerosis. Clinical promise as the basis of non-invasive management of coronary artery disease. *Circulation* 1994; 90: 1558-71.
 92. Pitt B, Waters D, Brown WV, Beven AJ, Schwartz L, Lawrence MT, Title M, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS for the Atorvastatin Versus Revascularisation Treatment Investigators (AVERT). Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
 93. Kullo IJ, Edwards WD, Schwartz RS. Vulnerable plaque: Pathobiology and clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1050-60.
 94. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndroms. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
