

Aus den Medizinischen Einrichtungen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Abteilung für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. B. E. Strauer

**Substratabhängige Stimulation der endothelialen NO-Synthese
in Koronarstenosen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Ulfert Schröder

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Referent: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Feindt

meinem verstorbenen Vater

Inhalt

Liste der Abkürzungen.....	6
1. Einleitung.....	8
2. Methode.....	12
2.1 Herzkatheteruntersuchung.....	12
2.1.1 Lävokardiographie.....	14
2.1.1.1 Ejektionsfraktion.....	14
2.1.1.2 Linksventrikuläre Masse.....	16
2.1.2 Koronarangiographie.....	17
2.1.2.1 Quantitative Koronaranalyse.....	17
2.1.3 Intrakoronare Doppler-Flussmessung.....	20
2.2 Studiendesign.....	21
2.2.1 Versuchsprotokoll.....	22
2.2.2 Patientenrekrutierung.....	23
2.2.3 Auswertung des gewonnenen Materials.....	24
2.2.4 Validierung der Methode und Methodenkritik.....	25
2.3 Statistische Verfahren.....	26
3. Ergebnisse.....	28
3.1 Patientenkollektiv.....	28
3.1.1 Demographische Parameter.....	28
3.1.2 Koronarmorphologische und hämodynamische Parameter.....	29
3.1.3 Kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil des Patientenkollektivs.....	31
3.1.3.1 Arterielle Hypertonie.....	31
3.1.3.2 Hyperlipidämie.....	32
3.1.3.3 Zigarettenkonsum.....	33
3.1.3.4 Übergewicht und Adipositas.....	34
3.1.3.5 Kumulation der Risikofaktoren.....	34
3.1.4 Medikation des Patientenkollektivs.....	35
3.1.4.1 Antianginöse und antihypertensive Therapie.....	35
3.1.4.2 Lipidsenkende Therapie.....	36
3.1.4.3 Sonstige Medikamente.....	37
3.2 Reaktionen verschiedener Koronarsegmente auf exogenes und endogenes NO.....	38
3.2.1 Vaskuläre Reaktionen in den stenosierten Koronarsegmenten.....	38
3.2.2 Vaskuläre Reaktionen in angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten.....	39
3.2.2.1 Reaktionen der prae- und poststenotischen Koronarsegmente.....	40
3.2.2.2 Reaktionen im Referenzgefäß.....	42
3.2.3 Vergleichende Analyse der vaskulären Reaktionen der verschiedenen Koronarsegmente auf endogenes bzw. exogenes NO.....	44
3.2.4 Auswirkungen der intrakoronaren Applikation von L-Arginin und ISDN auf den koronaren poststenotischen Blutfluss.....	47

3.3	Einflussnehmende Faktoren auf die L-Arginin- und ISDN-vermittelten Gefäßreaktionen der Koronarstenosen.....	51
3.3.1	Einfluss pathomorphologischer und pathophysiologischer Gefäßparameter auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen.....	51
3.3.1.1	L-Arginin-vermittelte Gefäßreaktionen und Stenosegrad.....	51
3.3.1.2	L-Arginin-vermittelte Gefäßreaktionen und Koronar tonus.....	52
3.3.2	Einfluss pathomorphologischer und pathophysiologischer Gefäßparameter auf die NO-vermittelten Veränderungen des koronaren Blutflusses.....	54
3.3.3	Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die NO-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen.....	54
3.3.3.1	Arterielle Hypertonie und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen.....	55
3.3.3.2	Hyperlipoproteinämie und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen.....	55
3.3.3.3	Übergewicht und Adipositas und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen.....	56
3.3.3.4	Zigarettenkonsum und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen.....	57
3.3.4	Einfluß von antihypertensiv wirksamen und lipidsenkenden Medikamenten auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen.....	58
3.3.5	Synergie verschiedener einflussnehmender Faktoren auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen.....	59
4.	Diskussion.....	61
4.1	Physiologie und Pathophysiologie der koronaren Strombahn.....	61
4.2	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	63
4.3	Wirkung organischer Nitrate auf Koronarstenosen.....	64
4.4	Wirkung organischer Nitrate auf den poststenotischen Blutfluss.....	66
4.5	Wirkung von L-Arginin auf Koronarstenosen und den poststenotischen Blutfluss... ..	67
4.6	Wirkung von NO in Abhängigkeit des Koronargefäßtonus.....	72
4.7	Endogene NO-Freisetzung und arterielle Hypertonie.....	75
4.8	Endogene NO-Freisetzung und Hypercholesterinämie.....	76
4.9	Endogene NO-Freisetzung und ACE-Hemmer.....	78
4.10	Endogene NO-Freisetzung und Zigarettenkonsum.....	80
4.11	Multifaktorielle Genese der endothelialen Dysfunktion.....	81
5.	Zusammenfassung.....	83
6.	Literaturverzeichnis.....	87
	Danksagung.....	97
	Lebenslauf.....	98
	Abstract.....	100

Liste der Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AP	Angina pectoris
APV	Average peak-flow velocity
AT	Angiotensin
BMI	Body mass index
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CSA	Cross-sectional area
EF	Ejektionsfraktion
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
HDL	High Density Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HLP	Hyperlipoproteinämie
HT	Arterielle Hypertonie
HTG	Hypertriglyceridämie
IRA	Infarktareal mit Akinese im Versorgungsgebiet
ISDN	Isosorbiddinitrat
KHK	Koronare Herzkrankheit
K_m	Halbmaximale Sättigungskonstante (Michaeliskonstante)
KOF	Körperoberfläche
LAO	Linksanteriore Projektion
LDL	Low Density Lipoprotein
L-NAME	N^G -Nitro-L-Argininmethylester
L-NMMA	N^G -Monomethyl-L-Arginin
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LV-Masse	Linksventrikuläre Masse
MLD	Minimum lumen diameter
NADPH	Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronaranalyse
R. diag.	Ramus diagonalis
RAO	Rechtsanteriore Projektion
RCA	Arteria coronaria dextra

RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RR	Arterieller Blutdruck
SE	Standardfehler
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

Die Perfusion des Herzmuskels unterliegt grundsätzlich einer Autoregulation. Ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf, beispielsweise durch körperliche Belastung bzw. Sympathikusaktivierung geht mit einer Steigerung des koronaren Blutflusses einher. Beim Gesunden wird der koronararterielle Widerstand und damit der Blutfluss hauptsächlich durch die koronare Mikrostrombahn - wozu die Gefäße mit einem Durchmesser von $< 300 \mu\text{m}$ gehören - reguliert. Die koronare Makrostrombahn - worunter die Gefäße mit einem Durchmesser $> 500 \mu\text{m}$ sowie die großen epikardialen Leitungsgefäße verstanden werden - ist ihrerseits für eine ausreichende Blutversorgung der Mikrozirkulation verantwortlich und nur zu etwa 5% am Gesamtwiderstand des Koronarsystems beteiligt.

Unter Bedingungen eines gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarfs sind verschiedene Signaltransduktionsmechanismen auf neuronaler, glattmuskulärer und endothelialer Ebene für die Tonusregulation des Koronarsystems verantwortlich. Eine zentrale Rolle bei diesen Autoregulationsmechanismen spielt das vom Gefäßendothel synthetisierte Stickstoffmonoxid (NO).

Erst Mitte der achtziger Jahre konnte gezeigt werden, dass isolierte Endothelzellen sowohl unter basalen Bedingungen als auch nach Stimulation eine kurzlebige Substanz freisetzen, welche unter anderem relaxierend auf das glattmuskuläre System der Gefäßwand wirkt. In den folgenden Jahren wurde dann der Nachweis erbracht, dass diese, bis dahin als „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) bezeichnete Substanz mit NO identisch ist. Anfang der neunziger Jahre gelang es schließlich, detailliert den Weg der enzymatischen Synthetisierung von NO aus der Aminosäure L-Arginin aufzudecken (MONCADA, 1989, 1991, 1993; MASTERS 1994, KELM 1999).

Die Funktionen des von den Endothelzellen gebildeten NO sind vielseitig: So verhindert beispielsweise nach luminal abgegebenes NO die Adhäsion von Thrombozyten, Granulozyten und Monozyten an der Gefäßwand und ist auf diese Weise wesentlich an der Unterdrückung von Schlüsselprozessen der Arteriosklerose-Entstehung beteiligt. Nach abluminal freigesetztes endotheliales NO fungiert als Aktivator der löslichen Guanylatzyklase, dem zentralen Enzym der glattmuskulären Relaxation. Dieses Enzym katalysiert über verschiedene Zwischenschritte die Senkung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, wodurch

schließlich der eigentliche vasoaktive Effekt des NO, nämlich die Vasodilatation vermittelt wird. (MONCADA 1993, ESTLER 1994, KELM 1996).

Unter physiologischen Bedingungen kommt es im Rahmen der koronararteriellen Autoregulation bei erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf zunächst durch Sympathikusstimulation direkt zu einer endothelabhängigen Zunahme des Lumens der koronaren Mikrostrombahn. Gleichzeitig bewirkt der erhöhte Blutfluss und die damit verbundene mechanische Reizung des Endothels ebenfalls eine NO-vermittelte Erweiterung der großen epikardialen Leitungsgefäße. Diese so genannte flussabhängige Dilatation hält die mechanischen Scherkräfte an der Endotheloberfläche aufrecht und ist somit zentraler Bestandteil der Autoregulation des koronaren Blutflusses (BASSENGE 1988, QUYYUMI 1995, BRITTEN 1998, SCHÄCHINGER 1998).

Unter den pathomorphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen einer koronaren Herzkrankheit kann es zur Entkopplung der beschriebenen autoregulatorischen Prozesse kommen. Liegen lumeneinengende arteriosklerotische Plaques vor, so steigt der koronararterielle Widerstand in den epikardialen Leitungsgefäßen an. Je nach Ausmaß der Stenosierung kann unter körperlicher Belastung oder bereits in Ruhe die koronare Flussreserve ausgeschöpft sein - es kommt zu einer Unterversorgung im nachgeschalteten poststenotischen Myokardareal mit dem typischen klinischen Bild der Angina pectoris. Aber nicht nur die morphologischen Veränderungen des Koronarsystems können zu einer empfindlichen Einschränkung der Koronarreserve führen. Auch Störungen in der funktionellen Integrität des Endothels hemmen die oben skizzierten autoregulatorischen Mechanismen der Tonusregulation der koronaren Makro- und Mikrostrombahn. Eine solche endotheliale Funktionsstörung ist im Wesentlichen charakterisiert durch eine reduzierte Bioverfügbarkeit des endothelialen NO. Die große Bedeutung einer intakten Endothelfunktion verdeutlicht die Tatsache, dass es bereits ohne Vorliegen von arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen bzw. Stenosen aufgrund von endothelialen Dysfunktionen in der Mikrostrombahn zu Myokardischämien kommen kann, die in der klinischen Praxis als „Syndrom X“ bezeichnet werden (ZEIHER 1994, BRITTEN 1998, SICCA 2000, KELM 2001).

Den komplexen pathogenetischen Verknüpfungen zwischen morphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen des Koronarsystems sollte auch in der vorliegenden Studie

Rechnung getragen werden. Mit verschiedenen, im Rahmen der Herzkatheterisierung einsetzbaren Verfahren wurden die vasomotorischen und hämodynamischen Reaktionen von arteriosklerotisch veränderten und angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten auf NO untersucht. Dabei sollte zunächst erfasst werden, ob und in welchem Ausmaß es möglich ist, durch die intrakoronare Applikation von L-Arginin - welches als Substrat der endothelialen NO-Synthase dient - eine endothelvermittelte vaskuläre Reaktion auszulösen. Um die vermuteten vasomotorischen und hämodynamischen Effekte von L-Arginin quantifizierend vergleichen zu können, wurden anschließend die entsprechenden vasomotorischen und hämodynamischen Reaktionen der verschiedenen Koronarsegmente auf exogenes, in Form von ISDN (Isosorbitmononitrat) zugeführtes NO untersucht.

Im Anschluss an das experimentelle Vorgehen sollten im Rahmen der Auswertung bzw. Analysen des entsprechenden Datenmaterials drei zentrale Fragen beantwortet werden:

- Gibt es Unterschiede in den vaskulären Reaktionen auf exogenes, in Form von ISDN zugeführtes NO bzw. auf endogenes, aus L-Arginin synthetisiertes NO zwischen Koronarstenosen und angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten?
- Beeinflusst die Morphologie bzw. der Grad der Stenosierung das Ausmaß der vasomotorischen und hämodynamischen Reaktionen der Koronarstenosen?
- Gibt es messbare Faktoren, wie beispielsweise Alter, Geschlecht, kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil oder spezifische Pharmaka, welche Einfluss auf die vasomotorischen, NO-vermittelten Reaktionen in den Koronarstenosen nehmen können?

In den letzten fünf bis zehn Jahren konnte in zahlreichen, meist experimentellen Studien, die sich in erster Linie mit den funktionellen Störungen der Gefäßwand befassen, gezeigt werden, dass offensichtlich verschiedene Faktoren existieren, welche endotheliale Funktionsstörungen hervorrufen und dadurch die Genese einer koronaren Herzkrankheit begünstigen können. Die entsprechenden Befunde lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen: Zentraler Mediator einer endothelialen Dysfunktion ist eine Störung im Redoxgleichgewicht zwischen NO und oxidativ wirksamen Substanzen (freie Sauerstoffradikale, Angiotensin II, Cholesterol etc.). Eine ACE- (Angiotensin-converting-enzyme) bzw. Angiotensin II-Blockade sowie eine

lipidsenkende Pharmakotherapie können daher unter Umständen die Bioaktivität von NO steigern und somit zu einer verbesserten endothelialen Dilatationsfähigkeit führen (SAKU 1995, EGASHIRA 1995, GOULD 1996). Aber es gibt noch weitere Möglichkeiten, die endotheliale NO-Bioaktivität zu optimieren, nämlich durch eine Steigerung der Scherkräfte am Endothel, wie es beispielsweise im Rahmen von körperlicher Aktivität erfolgt. Weiterhin konnten verschiedene, meist experimentelle Studien zeigen, dass durch die Substitution von L-Arginin, welches enzymatisch unter Anwesenheit von NADPH und Sauerstoff zu NO und L-Citrulin umgesetzt wird, unter bestimmten Umständen die endothelvermittelte Gefäßrelaxation zu steigern vermag.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sollten dagegen mittels einer klinisch-experimentellen Studie die NO-vermittelten bzw. endothelabhängigen Reaktionen sowie die Einfluss nehmenden Faktoren auf die entsprechenden Vasomotionen erstmals in stenosierte Koronarsegmenten untersucht werden.

2. Methode

Die unterschiedlichen Verfahren, die im Rahmen der Herzkatheterisierung zur Anwendung kommen, nehmen bei der Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit einen zentralen Stellenwert ein. So wurden in der vorliegenden Studie verschiedene Prozeduren angewandt, mit denen es bei der Herzkatheteruntersuchung möglich ist, pathomorphologische, kardiale Veränderungen, wie auch die vasomotorischen und hämodynamischen Reaktionen auf die durchgeführten experimentellen Interventionen empirisch fassbar zu machen.

Folgende Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF)
- Bestimmung der linksventrikulären Masse (LV-Masse)
- Koronarangiographie
- Intrakoronare Doppler-Flußmessung

Im Folgenden werden nun die verschiedenen aufgeführten Untersuchungstechniken und deren analytische Auswertung vorgestellt, bevor im zweiten Teil dieses Kapitels die Darstellung des Studiendesigns erfolgt. Im abschließenden dritten Teil werden dann die angewandten mathematisch-statistischen Verfahren beschrieben.

2.1 Herzkatheteruntersuchung

Bei der Herzkatheterisierung wird die A. femoralis unterhalb des Leistenbandes in Lokalanästhesie punktiert. Mittels der Seldinger Technik wird dann der Katheter zusammen mit dem Führungsdraht, der etwa 5 - 10 cm aus dem Katheter herausragen sollte, entlang der großen absteigenden Gefäße - unter wiederholter Durchleuchtung - bis in die Aorta ascendens vorgeschoben. Hier können nun unter Einsatz verschiedener Katheter, die sich in der Form ihrer Spitze und ihrer Stärke unterscheiden, zahlreiche Prozeduren durchgeführt werden. Dies sind beispielsweise die Lävokardiographie, die Koronarangiographie mit den entsprechenden Optionen zur PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) bzw. zur Stent-Implantation oder die intrakoronare Flussmessung mit der Doppler-Methode. (NEWBY 2000, KRAKAU 2000).

Darüber hinaus ist es möglich, über einen intrakoronar platzierten Katheter - neben dem Röntgenkontrastmittel - auch Pharmaka zu verabreichen, um mit diesen den Gefäßwandtonus des Koronarsystems modifizieren bzw. in den vaskulären Endothelmetabolismus eingreifen zu können (siehe Studienprotokoll).

Wie in Deutschland heute allgemein üblich, wurde auch in der vorliegenden Studie zur radiographischen Aufzeichnung von Lävokardiographie und Koronarangiographie ein nicht-ionisches Kontrastmittel verwendet. Nicht-ionische Kontrastmittel sind im Gegensatz zu ionischen elektrisch neutral und wirken hinsichtlich ihrer Osmolarität weniger stark hyperton. Insgesamt resultiert aus den chemisch-physikalischen Eigenschaften der nicht-ionischen Kontrastmittel eine bessere Allgemeinverträglichkeit und geringere kontrastmittelinduzierte vasomotorische Reaktionen (JOST 1988, LIMBRUNO 2000).

Um einen möglichst wirklichkeitsgetreuen Eindruck und vor allem valide Messergebnisse von den durchgeführten Angio- bzw. Ventrikulographien zu erhalten, werden die Einstellungen in verschiedenen Projektionsebenen aufgezeichnet. In der Regel befindet sich die Röntgenstrahlenquelle unter dem Untersuchungstisch und der Bildverstärker über dem Patienten. Dies ermöglicht theoretisch Darstellungen aus jedem Winkel der Transversalebene und durch Angulieren auch Projektionen in der Sagitalebene bis zu einem Winkel von 45°. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Standardprojektionen RAO (right anterior oblique) und LAO (left anterior oblique) eingesetzt (KRAKAU 2000).

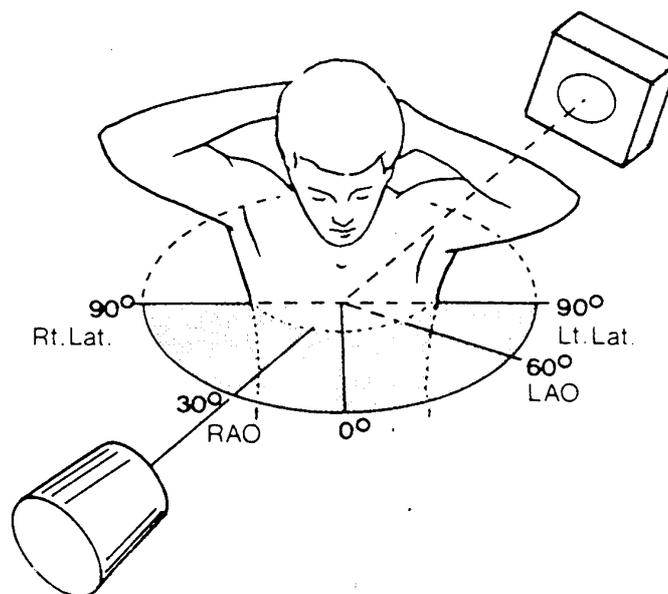


Abb. 1 Schematische Darstellung der rechtsanterioren (RAO) - und linksanterioren (LAO) Projektion bei der Herzkatheterisierung

Das auf diese Weise gewonnene röntgenkinematographische Bildmaterial wurde auf einer Siemens-HICOR-Anlage digital aufgezeichnet, wodurch die anschließende computergestützte Auswertung ermöglicht wurde. Mit Hilfe des Softwaresystems „ACOM.PC“ Version 2.0 der Firma Siemens wurde das Datenmaterial verwaltet. Innerhalb dieses Systems stehen verschiedene Anwendungsprogramme zur Durchführung der Datenanalyse zur Verfügung (GRONENSCHILD 1994).

Herzkatheteruntersuchungen werden grundsätzlich durch ein kontinuierliches EKG- und Blutdruck-Monitoring überwacht. Zur Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen wurde hier eine systemische Heparinisierung mit 5000 IE i. v. durchgeführt.

2.1.1 Lävokardiographie

Bei der Lävokardiographie wird ein speziell geformter, so genannter Pigtailkatheter verwendet, der über die Aortenklappe bis in den linken Ventrikel vorgeschoben wird. Hier erfolgt zunächst die Registrierung der linksventrikulären Druckkurve bzw. die Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP). Der Pigtailkatheter verfügt über ein Endloch an der eingerollten Spitze des Katheters und über 6 Seitenlöcher, die es ermöglichen, dass relativ rasch und großflächig etwa 30 ml Kontrastmittel in das linksventrikuläre Kavum eingebracht werden können. Mit Hilfe des gewonnenen Bildmaterials dieses radiographischen Verfahrens lassen sich nun sowohl die Ejektionsfraktion als auch die Masse des linken Ventrikels bestimmen (LAUBENBERGER 1999).

2.1.1.1 Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion (EF), welche dem prozentualen Anteil des während der Systole ausgeworfenen enddiastolischen Füllungsvolumens entspricht, wird zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion herangezogen.

Bei der Bestimmung der EF wird zunächst das digitalisierte Bildmaterial von einer CD-ROM bzw. aus dem Netzwerk der Klinik in den Arbeitsspeicher des PCs geladen. Danach folgt das

Überführen von insgesamt vier Bildern in das Anwendungsprogramm „Quantcor LVA-Biplane“, und zwar je ein endsystolisches bzw. ein enddiastolisches Bild der beiden Projektionen RAO und LAO.

Dem eigentlichen Messvorgang vorgeschaltet ist immer die Kalibrierung. Hierzu dient die fixe Größe des Katheters, wobei bei den durchgeführten Untersuchungen Katheter der Größe 5F und 7F eingesetzt wurden. Der eigentliche Kalibrierungsvorgang beginnt also mit dem Eingeben der Kathetergröße; danach wird aus dem vorliegenden Bildmaterial eine Szene ausgewählt, in der der Katheter langstreckig, gut kontrastiert, also ohne jegliche Kontrastmittelüberlagerungen, sichtbar wird. Der Verlauf und der Querdurchmesser des Katheters werden nun manuell markiert. Aufgrund der Änderung der Signalintensität der Pixel des digitalisierten Bildes ist es dem System möglich, präzise die Kontur des Katheters zu erfassen und mit Hilfe der Eingabe des bekannten Katheterquerdurchmessers den Kalibrierungsfaktor in Pixel/Bildmillimeter für die folgende Analyse zu ermitteln.

Die Kontrastmittelkonturen des linken Ventrikels werden jetzt in allen vier abgespeicherten Bildern manuell abgezeichnet. Dabei entstehen auf der Basis des zuvor berechneten Kalibrierungsfaktors aus den systolischen wie aus den diastolischen Szenenbildern je zwei Flächenmaße, die sich jeweils aus Durchmesser (D) und Länge (L) ermitteln lassen. In einem nächsten Schritt kann das System aus den beiden Flächenmaßen ein enddiastolisches Volumen (V_1) und ein endsystolisches Volumen (V_2) berechnen:

$$V_{1/2} = \pi/6 \times D^2 \times L \quad [\text{ml}]$$

Unter Kenntnis der beiden Volumina V_1 und V_2 kann nun die EF ermittelt werden:

$$EF = (V_1 - V_2) / V_1 \times 100 \quad [\%]$$

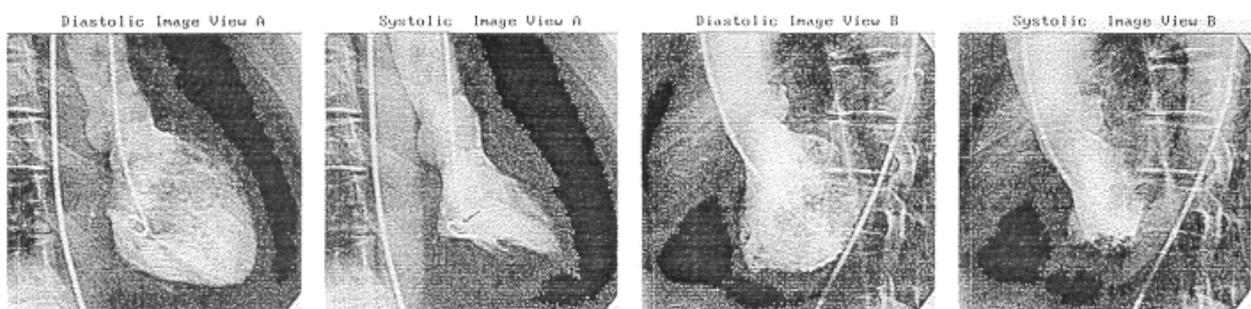


Abb. 2 Lävokardiographie in den Projektionen RAO und LAO

2.1.1.2 Linksventrikuläre Masse

Die linksventrikuläre Masse (LV-Masse) kann neben anderen Parametern als Indikator für den Schweregrad einer Hypertonieerkrankung herangezogen werden.

Die Bestimmung der LV-Masse wird ebenfalls mit dem Programm „Quantcor LVA-Biplane“ durchgeführt. Allerdings wird hier - im Gegensatz zur Bestimmung der EF - auf eine Berechnung auf der Basis eines dreidimensionalen Gebildes verzichtet. Zur Berechnung wird lediglich die Projektion RAO herangezogen, da sich in den LAO-Projektionen die Kontrastmittelkonturen des linken Ventrikels durch Füllungsartefakte meist nicht eindeutig darstellen. Eine Bestimmung der LV-Masse auf dreidimensionaler Ebene würde größere, zufällige und systematische Fehler produzieren als ein zweidimensionales Verfahren unter Einbeziehung eines Korrekturfaktors (siehe unten).

Nach der üblichen Kalibrierung des Systems wird zur Messung ein enddiastolisches Bild in der Projektion RAO herangezogen. Auf dem ausgewählten Bild wird nun zunächst die Kontrastmittelkontur des gefüllten Ventrikels abgezeichnet. Anschließend wird nach gegebenenfalls notwendiger Optimierung des Bildkontrastes die Kontur, die sich zwischen Myokard und dem dahinter liegenden Lungengewebe ergibt, wiederum abgezeichnet. Da die kaudale Begrenzung des Ventrikels - also die Kontur zwischen Myokard und Zwerchfell - nicht immer eindeutig auszumachen ist, wird die kaudale Wandstärke der Kammer in der Region der diaphragmalen Auflagefläche als konstant vorausgesetzt und die sich über das Zwerchfell projizierende Kammerkontur entsprechend extrapoliert. Das linksventrikuläre Myokardvolumen lässt sich nun aus enddiastolischem Gesamtkammervolumen (V_g), also Füllungsvolumen inklusive Myokardschicht, und Füllungsvolumen ohne Myokardschicht (V_f) berechnen. Dies geschieht unter Einbeziehung der ermittelten Fläche (F), der entsprechenden Längsachse (L), eines Korrekturfaktors für die Strahlendivergenz (K) und eines weiteren Korrekturfaktors für das monoplane Messverfahren (RACKLEY 1962):

$$V_{i/g} = 0,951 \times (0,848 \times F^2 / L \times K^3) - 3 \quad [\text{ml}]$$

Aus diesen beiden Volumina und dem spezifischen Gewicht des Myokards lässt sich nun die linksventrikuläre Masse bestimmen:

$$\text{LV Masse} = (V_g - V_i) \times 1,05 \quad [\text{g}]$$

Um Bewertbarkeit bzw. Vergleichbarkeit im Patientenkollektiv zu erreichen, muss die LV-Masse mit Hilfe der individuellen Körperoberfläche (KOF) auf den LV-Massenindex normiert werden:

$$\text{LV-Massenindex} = \text{LV-Masse} / \text{KOF}$$

2.1.2 Koronarangiographie

Bei der Koronarangiographie wird der so genannte Judkins-Katheter eingesetzt. Dieser besitzt ein Endloch, keine Seitenlöcher und ist durch zwei Krümmungen, der Primär- und der Sekundärkurve, am vorderen Ende des Katheters charakterisiert. In der Art und Weise dieser Katheterform unterscheiden sich nochmals der linke und der rechte Judkins-Katheter entsprechend für die linke und die rechte Koronararterie.

Nach dem Vorschieben dieses Katheters bis in die Aorta ascendens und Zurückziehen des Führungsdrahtes ist es nun dem Untersucher möglich, das Ostium der linken bzw. rechten Koronararterie zu sondieren und Kontrastmittel zur Angiographie einzuspritzen. Im Anschluss daran können die bereits oben erwähnten Interventionen durchgeführt werden.

2.1.2.1 Quantitative Koronaranalyse

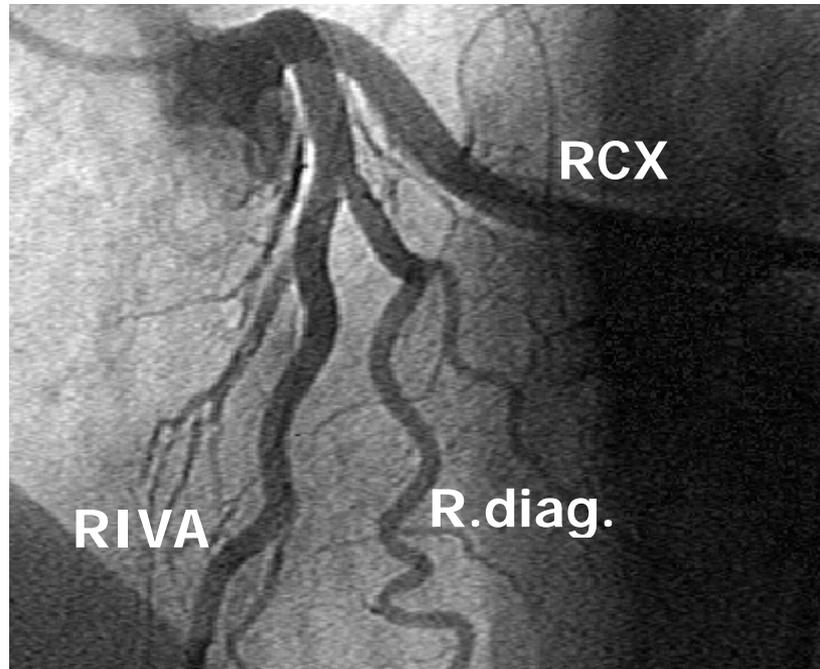
Zur Analyse des bei der Koronarangiographie gewonnenen digitalisierten Bildmaterials bedient man sich des Anwendungsprogramms „Quantcor QCA Analyse“. Dem Messverfahren vorgeschaltet ist auch hier die Katheterkalibrierung, bevor dann eine Szene mit dem zu analysierenden Koronarsegment ausgewählt wird.

Die variierende Signalintensität der Bildpixel bildet - ähnlich wie bei der Katheterkalibrierung - die Grundlage der automatischen Konturerkennung, auf der wiederum das Messprinzip der QCA basiert. Bei der Vermessung eines Koronarsegments werden senkrecht zur manuell

markierten Gefäßmittellinie so genannte Scanlines angelegt, auf denen nun wieder der Kontrast der Bildpixel für die Konturzeichnung des Gefäßes verantwortlich ist.

Der Kontrast der einzelnen Bildpunkte ist für die korrekte Konturerkennung maßgeblich. Daher können verschiedene Phänomene die präzise Zeichnung einer Gefäßkontur, die selbstverständlich Voraussetzung für eine brauchbare QCA ist, beeinträchtigen. Dies sind beispielsweise projektionsbedingte Gefäßüberlagerungen, Abgänge von Seitenästen bzw. Gefäßverzweigungen, Sklerosierungen der Gefäßwand, Flussartefakte des Kontrastmittels usw. Um die Möglichkeit des Auftretens solcher Artefakte zu minimieren, muss darauf geachtet werden, dass nur solche Sequenzen zur Messung herangezogen werden, bei denen ein enddiastolisches Bild mit optimaler Kontrastmittelfüllung des entsprechenden Koronarsegments zu finden ist (BROWN 1982, JOHAN 1985, REIBER 1988).

Die verwendete Software bietet die Möglichkeit, eine QCA mit sämtlichen Koronarsegmenten durchzuführen. Sowohl stenosierte als auch koronarangiographisch vollkommen unauffällige Gefäßabschnitte lassen sich in ihrem Durchmesser bestimmen (ELSNER 1998).



*Abb. 3 Unauffällige Darstellung der linken Koronararterie in der LAO-Projektion
RIVA = R. interventrikularis anterior, RCX = R. circumflexus, R. diag. = R. diagonalis*

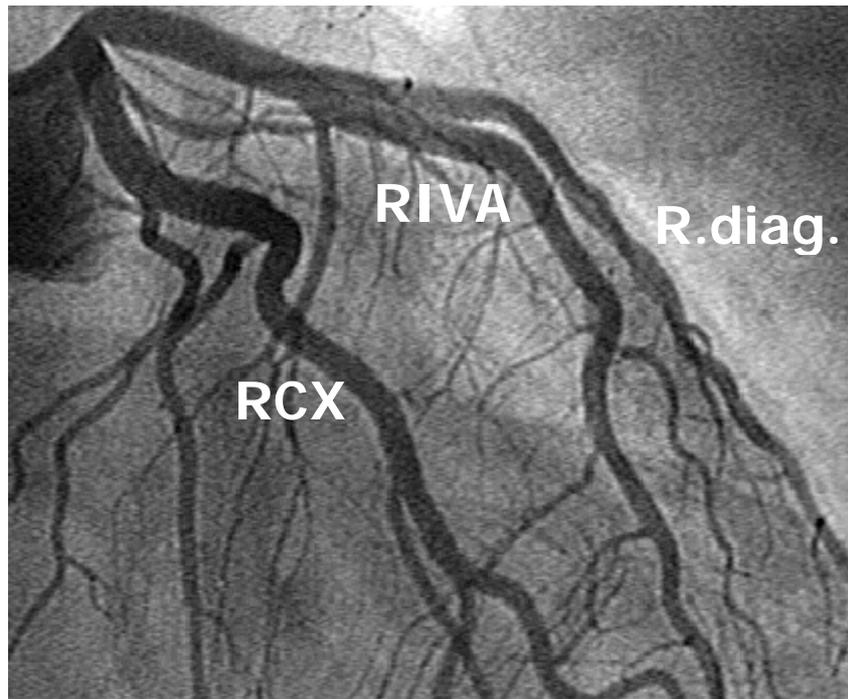


Abb. 4 Unauffällige Darstellung der linken Koronararterie in der RAO-Projektion

RIVA = R. interventrikularis anterior, RCX = R. circumflexus, R. diag. = R. diagonalis

1.) QCA eines stenosierten Koronarsegments:

Die engste Stelle des Durchmessers einer Koronarstenose dient als Zielgröße zur Bestimmung des quantitativen Ausmaßes der Stenosierung. Im Folgenden wird diese Zielgröße als MLD (minimal lumen diameter) bezeichnet. Um den MLD und den sich daraus ergebenden Grad der Stenosierung bestimmen zu können, müssen bei der Markierung des zu vermessenden Koronarsegments auch die angrenzenden, unauffälligen Gefäßabschnitte proximal und distal der Stenose mit einbezogen werden. Mittels dieser benachbarten Gefäßsegmente ist es der Software möglich, eine bildliche Gefäßkonturenkonstruktion über der Stenose durchzuführen. Anhand dieser Rekonstruktion kann dann der MLD (D_{st}) ermittelt werden. Die Gefäßdiameter proximal und distal der Stenose werden zum so genannten Vergleichsdiameter (D_{vgl}) gemittelt und für die Berechnung des prozentualen Stenosegrades des pathologisch veränderten Koronarsegments herangezogen.

$$\%_{\text{DiameterStenose}} = (1 - D_{st} / D_{vgl}) \times 100 \quad [\%]$$

Zur Berechnung der prozentualen Verlegung des Lumens des Koronarsegments setzt das System idealisierend voraus, dass es sich bei der Stenose um eine kreisförmige Verlegung der Fläche handelt.

$$\%_{\text{LumenrStenose}} = (1 - D_{\text{st}}^2 / D_{\text{vgl}}^2) \times 100 \quad [\%]$$

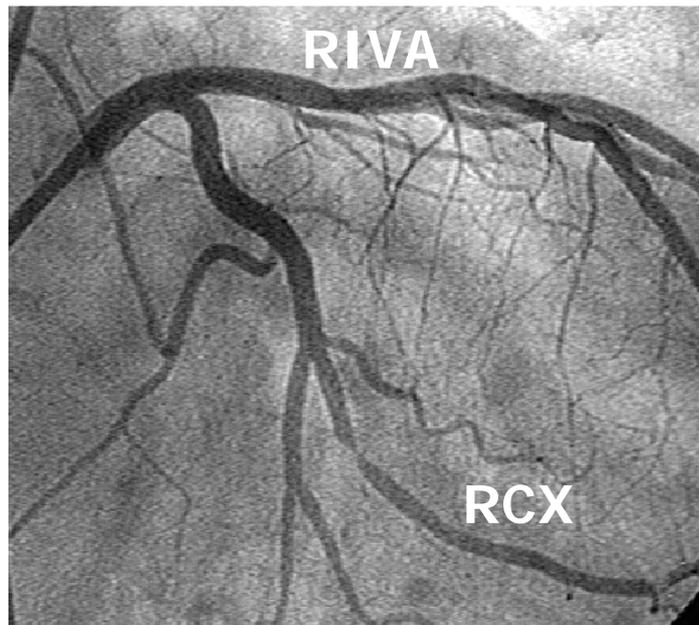


Abb. 5 Höhergradige Stenose im distalen Bereich des RCX (R. circumflexus) in der RAO-Projektion

2.) QCA eines angiographisch unauffälligen Koronarsegments:

Über dem markierten Gefäßabschnitt unterbleibt die Gefäßrekonstruktion, und die ermittelten Durchmesser werden zu einem Diameter gemittelt (REIBER 1985).

2.1.3 Intrakoronare Doppler-Flussmessung

Neben den beschriebenen bildgebenden Verfahren wurde die intrakoronare Doppler-Flussmessung eingesetzt, mit deren Hilfe die hämodynamische Situation in Koronararterien erfasst bzw. quantifiziert werden kann (DI MARIO 1993, DE SCHEERDER 1994, NEWBY 2000).

Bei der intrakoronaren Doppler-Flussmessung wird ein Messdraht über den Katheter in das entsprechende Gefäßsegment vorgeschoben und so die Bestimmung der koronaren Flussgeschwindigkeit ermöglicht. Es handelt sich dabei um einen dem Führungsdraht ähnelnden, flexiblen Messdraht, in dessen Spitze die eigentliche Messeinheit, ein 12-MHz Ultraschallkopf, integriert ist. Der piezoelektrisch erzeugte Schallkegel divergiert in einem Winkel von 20° zur Längsachse des Messdrahtes und ermöglicht so eine großvolumige Erfassung der intrakoronaren Flussprofile bis zu einer Länge von etwa 5mm über die Spitze des Messdrahtes hinaus (DOUCETTE 1992, DI MARIO 1993).

Die Interferenzen der gemäß des Doppler-Effekts generierten Frequenzen im vermessenen Koronarsegment werden verstärkt und oszillographisch aufgezeichnet. Computergestützt wird nun durch Berechnung der Fläche unter der Fluss-Zeit-Kurve die mittlere Flussgeschwindigkeit (APV = average peak-flow velocity) ermittelt.

Unter Kenntnis des Gefäßlumens (CSA = cross-sectional area), welches zuvor mittels der QCA ermittelt wurde, lässt sich nun das koronare Blutflussvolumen (Q_{BF} = quantitative blood flow) berechnen (HAAGER 1999).

$$Q_{BF} = CSA \times APV \times 0,5 \quad [\text{ml/min}]$$

Bei der QCA der für die Flussmessung vorgesehenen Koronarsegmente muss wiederum mit besonderer Sorgfalt vorgegangen werden. Ähnlich wie die bereits oben beschriebenen artifiziellen Phänomene bei der automatischen Gefäßkonturerkennung (Gefäßsklerosierungen oder –überlagerungen, Flussartefakte des Kontrastmittels etc.) kann auch der im zu vermessenden Segment positionierte Doppler-Messdraht die automatische Konturerkennung des QCA-Anwendungsprogrammes behindern und auf diesem Wege zu methodischen Fehlern führen. Auch hier sind unter Umständen zahlreiche Messwiederholungen erforderlich, bis schließlich eine einwandfreie Konturerkennung erreicht ist.

2.2 Studiendesign

Im diesem Abschnitt des Kapitels zur Methodik wird zunächst die Darstellung des Versuchsprotokolls erfolgen; anschließend sollen die Kriterien, die bei der

Patientenrekrutierung zu berücksichtigen waren, erläutert werden, bevor dann die Vorgehensweise bei der Datenauswertung aufgezeigt wird. Es folgen am Ende dieses Abschnitts Ausführungen zur Validierung der Methode und Methodenkritik.

2.2.1 Versuchsprotokoll

Vor der geplanten Intervention mussten die Patienten sowohl eine mindestens 12-stündige Nahrungskarenz als auch eine ebenso lang andauernde Medikamentenkarenz bezüglich antianginöser und antihypertensiver Substanzen einhalten. Im Rahmen der diagnostischen Routinekoronarangiographie erfolgte zunächst die Lävokardiographie, danach die Nativdarstellung der rechten bzw. der linken Koronararterie. Im Anschluss daran begann nun die eigentliche Versuchsreihe mit der intrakoronaren Applikation von L-Arginin und Isosorbiddinitrat (ISDN) in folgenden Konzentrationen bzw. Mengen:

- L-Arginin über 10 min (150 μ mol/min) → intrakoronare Infusion
- 0,1 mg ISDN → Bolus
- 0,3 mg ISDN → Bolus
- 1,0 mg ISDN → Bolus

Nach der Applikation der jeweiligen Substanzen wurde eine zweiminütige Pause eingehalten und anschließend das entsprechende Gefäß in zwei Ebenen koronarangiographisch dargestellt. Um die betrachteten Gefäßsegmente nach der jeweiligen Intervention miteinander vergleichen zu können, wurden die Winkeleinstellungen in den beiden Projektionen RAO und LAO nach jeder Intervention strikt beibehalten.

Bei einem Subkollektiv wurde jeweils nach der L-Arginin- bzw. ISDN-Applikation, zusätzlich zu der sich anschließenden Angiographie, ein Doppler-Messdraht bis in ein poststenotisches Gefäßsegment vorgeschoben, um dort die intrakoronare Flussmessung durchzuführen.

Im Anschluss an die dargestellte Versuchsreihe erfolgte dann bei gegebener Indikation eine therapeutische Intervention in Form von PTCA und ggf. Stent-Implantation im entsprechend stenosierten Koronarsegment.

2.2.2 Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung des Patientengutes für die vorliegende Untersuchung erfolgte von den Stationen ME08 und ME09 der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Es sollte sich um etwa 20 bis 30 Personen mit bekannter koronarer Herzkrankheit handeln, die im Rahmen der Routinediagnostik für eine Koronarangiographie mit eventueller therapeutischer Intervention vorgesehen waren.

Wie unter 1. bereits erwähnt, galt das besondere Interesse den pathomorphologischen Veränderungen der verschiedenen Koronarsegmente. Dementsprechend wurden nur Patienten in die Studie einbezogen, bei denen eine Stenosierung von mindestens 50% eines koronararteriellen Lumens nachgewiesen werden konnte.

Folgende Risikofaktoren wurden geduldet und sollten ggf. einer Subgruppenanalyse unterzogen werden:

- Arterielle Hypertonie (nach WHO, vgl. BRAUN 1986)
- Hyperlipoproteinämie (Chol. gesamt > 239 mg/dl; LDL > 159 mg/dl)
- Hypertriglyceridämie (Triglyceride > 179 mg/dl)
- Hyperurikämie (Harnsäure > 7 mg/dl)
- Zigarettenkonsum
- Adipositas (BMI; Körperfettanteil; Broca-Index)

Patienten wurden dann als Raucher bezeichnet, wenn in den letzten fünf Jahren ein Nikotinabusus erfolgt war bzw. 25 oder mehr packyears vorlagen.

Ausschlusskriterien bei der Patientenrekrutierung waren:

- instabile Angina pectoris
- akuter Myokardinfarkt (< 2 Wochen)
- reduzierte linksventrikuläre Funktion (EF < 40%)
- Kardiomyopathien
- Vitien
- 3-Gefäß-KHK mit mehr als einer höhergradigen Stenose (> 50%)

- IRA (Infarktareal mit Akinese im Versorgungsgebiet)
- Diabetes mellitus Typ I und Typ II (Nüchternblutzucker > 119 mg/dl)
- Vaskulitis

Die Herzkatheterisierung der Patienten erfolgte nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung. Das im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführte Interventionsprogramm der vorliegenden Studie entsprach den Maßgaben der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

2.2.3 Auswertung des gewonnenen Materials

Die Auswertung des koronarangiographischen Bildmaterials begann mit der mehrmals wiederholten Durchsicht der einzelnen Bildsequenzen des jeweiligen Patienten. Absicht dieses einführenden Arbeitsganges war es, zunächst einen Eindruck von der Qualität bzw. von der Auswertbarkeit des vorliegenden Bildmaterials zu bekommen. Darüber hinaus wurde eine erste Beurteilung des Gefäßstatus möglich, um letztlich die zu analysierenden Gefäßsegmente auszuwählen. Grundlegende Voraussetzung bei der Auswahl der zu vermessenden Koronarsegmente war die eindeutige Identifikation des jeweiligen Gefäßabschnitts in sämtlichen aufgezeichneten Sequenzen. Die Notwendigkeit eines einwandfreien, artefaktfreien, enddiastolischen Füllungszustandes der entsprechenden Gefäßabschnitte wurde bereits weiter oben besprochen.

Der Analyse wurden folgende Koronarsegmente unterzogen:

- Koronarstenosen, die eindeutig sowohl in der RAO- als auch in der LAO-Projektion als solche zu identifizieren waren;
- die proximal und distal der Stenose befindlichen Gefäßabschnitte, wobei diese Segmente frei von jeglichen koronarangiographisch sichtbaren Gefäßveränderungen sein mussten;
- ein ebenfalls distal der Stenose gelegener, angiographisch unauffälliger Gefäßabschnitt, der zur Berechnung des poststenotischen Volumenflusses herangezogen werden sollte;
- ein so genanntes Referenzgefäß: Ein möglichst stenosefernes Gefäß, welches sich in seinem gesamten Verlauf angiographisch komplett unauffällig darstellen musste.

Entsprechend hohe Qualitätsansprüche an die Auswertbarkeit des Materials wurden natürlich auch an die LV-Massen- bzw. die Ejektionsfraktionsbestimmung gestellt.

2.2.4 Validierung der Methode und Methodenkritik

Um den Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität, die bei einem empirischen Vorgehen dieser Art gefordert sind, zu genügen, mussten bei der Auswertung des Bildmaterials verschiedene Aspekte berücksichtigt und zusätzliche Arbeitsgänge durchgeführt werden:

1.) Auswahl der Koronarsegmente

Es wurden zur QCA ausschließlich solche Gefäßabschnitte herangezogen, bei welchen das Konturerkennungs- und Analysesystem der verwendeten Software bei mehrmaliger Messwiederholung identische Ergebnisse lieferte. Dementsprechend wurde gänzlich auf die Möglichkeit der manuellen Korrektur der Konturerkennung verzichtet. Konnte mit Hilfe der automatischen Konturerkennung die zu vermessende Gefäßkontur nicht korrekt erkannt werden, so wurde entweder eine andere, auswertbare Szene zur Analyse herangezogen oder bei erneut auftretenden Fehlererkennungen die Szene bzw. der Patient als „nicht auswertbar“ deklariert.

2.) Objektivität und Reliabilität des Verfahrens

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der QCA wurden sowohl als Intra- als auch als Interobservervariabilität dokumentiert. Dabei wurden zum einen sämtliche durchgeführten Messungen zu einem späteren Zeitpunkt wiederholt. Bei einem Drittel des Kollektivs wurden zur Kontrolle die Messungen von einer zweiten Person durchgeführt. Es gelangen schließlich nur solche Messergebnisse zur weiteren Datenanalyse, die keine bzw. eine vernachlässigbar geringe Abweichung bei der Messwiederholung aufwiesen.

3.) Validität der Messergebnisse

An der Untersuchung nahmen ausschließlich Patienten mit einer bekannten koronaren Herzkrankheit teil sowie solche Patienten, bei denen aufgrund einer typischen klinischen Symptomatik der Verdacht auf Vorliegen einer KHK bestand. Die zu Tage getretenen Gefäßstenosen gelangen nur dann zur Analyse, wenn die Größenordnung des Grades der Stenosierung in beiden kardiographischen Projektionen, RAO und LAO, übereinstimmten. So konnten Fehlinterpretationen durch Projektionsartefakte weitestgehend ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass es unter Umständen trotz präzisester Kalibrierung des Systems zu Abweichungen zwischen gemessenem Stenosegrad bzw. Gefäßdurchmesser und dem tatsächlichen Gefäßdurchmesser kommen konnte, war in diesem Kontext eher von untergeordneter Bedeutung. Die Gefäßreaktionen der verschiedenen Koronarsegmente wurden letztlich immer auf den gemessenen basalen Gefäßdurchmesser bezogen. Entscheidend für die Richtigkeit und somit für die Auswertbarkeit der Messergebnisse war also das strikte Beibehalten der Projektion bei den einzelnen Untersuchungsschritten der Koronarangiographie sowie die Auswahl von Segmenten mit einwandfreier Kontrastmittelfüllung und ebenso korrekter Konturerkennung durch das Messsystem (siehe oben).

2.3 Statistische Verfahren

Die statistische Datenerfassung und -auswertung wurde mit Hilfe des Softwaresystems SPSS für Windows (Statistical Package for Analysis and Social Sciences) Version 8.0 durchgeführt.

Alle erhobenen Parameter des Patientenkollektivs wurden als Mittelwert \pm Standardfehler (SE) angegeben. Hinsichtlich ihrer Normalverteilung wurden die einzelnen Variablen des Kollektivs mit dem Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Bei der Analytik der Mittelwerte kamen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung: Zunächst der übliche T-Test zur Überprüfung von zwei unabhängigen Stichproben; anschließend wurden die Ergebnisse dieses Verfahrens mit dem U-Test nach Mann und Whitney überprüft. Dieser nicht-parametrische Test muss dann eingesetzt werden, wenn eine Stichprobenvariable nicht der Normalverteilung entspricht. Darüber hinaus ist dieser Test bei Fallzahlen unter 30

exakter bzw. sensibler als der gängige T-Test. Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert.

Verschiedene, intervallskalierte Parameter, die Normalverteilung bzw. Varianzhomogenität aufwiesen, wurden mit Hilfe der Prozedur Kurvenanpassung des SPSS-Systems einer Regressionsanalyse unterzogen.

Die bei den Einzelanalysen signifikant in Erscheinung tretenden Abhängigkeiten zwischen spezifischen Variablen und einflussnehmenden Faktoren wurden anschließend einer univariaten, mehrfaktoriellen Varianzanalyse unterzogen. Dabei kam nicht das traditionelle „full rank linear model“ nach Fischer, sondern ein leicht modifiziertes, moderneres Verfahren, das „non full rank linear model“, zur Anwendung (KIRK 1992). Normalverteilung bzw. Varianzhomogenität wurden auch hier mit dem Levene-Test überprüft (BÜHL 2000).

Lagen die Werte der Irrtumswahrscheinlichkeit p unter 0,05, so wurden diese als statistisch signifikant angegeben.

3. Ergebnisse

Der nun folgende Ergebnisteil umfasst drei Abschnitte. Zunächst wird das Patientenkollektiv hinsichtlich demographischer Parameter, kardiovaskulärer Risikofaktoren und Medikamenteneinnahme vorgestellt. Im zweiten Teil dieses Kapitels folgt dann die Darstellung des mittels der quantitativen Koronaranalyse (QCA) gewonnenen Datenmaterials bezüglich der vaskulären Reaktionen auf endogenes und exogenes NO. Im dritten Teil werden schließlich die einflussnehmenden Faktoren auf die entsprechenden NO-vermittelten Reaktionen des Koronarsystems analysiert.

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Mai 1998 bis Mai 2001 wurden im Rahmen dieser Studie insgesamt 27 Patienten untersucht, die eine angiographisch sichtbare und klinisch relevante koronararterielle Gefäßstenose aufwiesen. Bei 14 dieser 27 Patienten wurde neben den morphologischen und angiographischen Untersuchungen zusätzlich auch eine intrakoronare Doppler-Flussmessung durchgeführt.

Bei 3 der 27 Patienten war aufgrund von Artefakten in den koronarangiographischen Aufzeichnungen eine zufrieden stellende QCA nicht möglich; bei einem weiteren Patienten stellte sich im Nachhinein das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II heraus, wodurch dann letztendlich 23 Personen in die umfassende statistische Auswertung der Studie eingingen.

3.1.1 Demographische Parameter

Das Alter der 13 Männer und 10 Frauen betrug 61 ± 11 Jahre, Größe und Gewicht 169 ± 8 cm bzw. 80 ± 12 kg.

Tabelle 1: Demographische Parameter

	Einheit	Mittelwert ± SE
Anzahl der Patienten	[n]	23
Alter	[Jahre]	61 ± 11
Geschlecht	[m/w]	13 / 10
Größe	[cm]	169 ± 8
Gewicht	[kg]	80 ± 12

3.1.2 Koronarmorphologische und hämodynamische Parameter

Wie unter 2.1 bereits beschrieben, wurden im Rahmen der Auswertungen des gewonnenen Bildmaterials neben der Analyse der Stenosen weitere morphologische und hämodynamische Parameter erhoben, mit denen der Schweregrad einer kardialen Erkrankung bemessen werden kann.

So konnte bei 10 Patienten (43,5%) eine 1-Gefäß-KHK, bei 9 Patienten (39,1%) eine 2-Gefäß-KHK und bei 4 Patienten (17,4%) eine 3-Gefäß-KHK diagnostiziert werden.

Tabelle 2: Häufigkeiten und prozentuales Auftreten von Ein- bzw. Mehrgefäß-erkrankungen im Koronarsystem

	n / %
1-Gefäß KHK	10 / 43,5
2-Gefäß KHK	9 / 39,1
3-Gefäß KHK	4 / 17,4

16 der 23 Patienten wiesen eine Verlegung des koronararteriellen Gefäßlumens von mehr als 75% auf. 7 Patienten lagen unterhalb dieses Wertes. Die genaue Verteilung der untersuchten Stenosen gibt die Abbildung 6 wieder.

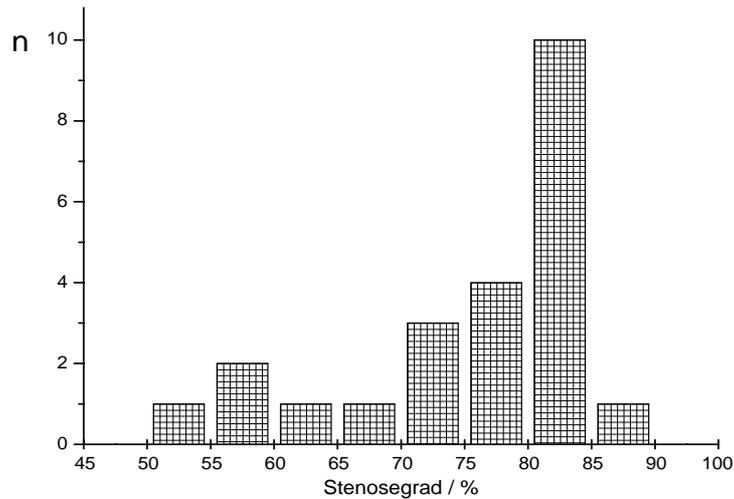


Abb. 6 Verteilung der Stenosegrade im Gesamtkollektiv

15 der 23 Patienten (65,2%) wiesen eine Stenose des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) auf; 4 Patienten (17,4%) eine Stenose im Ramus circumflexus (RCX); bei jeweils 2 Patienten (8,7%) wurde eine Stenose in der rechten Koronararterie (RCA) bzw. in einem Ramus diagonalis festgestellt.

Tabelle 3: Verteilung der Stenosen in den epikardialen Leitungsgefäßen

	n / %
RIVA	15 / 65,2
RCX	4 / 17,4
RCA	2 / 8,7
R. diagonalis	2 / 8,7

Im Mittel lag im Patientenkollektiv eine Ejektionsfraktion (EF) von $72 \pm 7\%$ vor, die linksventrikuläre Masse (LV-Masse) konnte mit 148 ± 44 g und der LV-Massenindex (LV-Masse / Körperoberfläche) mit 80 ± 30 g/m² bestimmt werden.

Tabelle 4: Kardiographische Parameter

	Einheit	Mittelwert ± SE
Ejektionsfraktion	[%]	72 ± 7
LV-Masse	[g]	148 ± 44
LV-Massenindex	[g/m ²]	80 ± 30

3.1.3 Kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil des Patientenkollektivs

Neben den morphologischen und hämodynamischen kardialen Parametern wurde auch das kardiovaskuläre Risikofaktorenprofil des Kollektivs analysiert. Im Folgenden soll nun abschnittsweise das Vorkommen bzw. die Verteilung verschiedener klassischer Risikofaktoren dargestellt werden.

3.1.3.1 Arterielle Hypertonie

Bei den 23 Patienten wurde sowohl der peripher- als auch der zentralarterielle Blutdruck bestimmt. Die peripher bestimmten Werte entsprechen den Messungen, die im Rahmen der körperlichen Untersuchung bei der Patientenaufnahme erhoben wurden. Die zentralarteriellen Druckwerte wurden im Rahmen der Herzkatheterisierung in der Aorta ascendens bestimmt.

Der peripherarterielle Mitteldruck betrug 105 ± 3 mmHg, die Werte für systolischen und diastolischen Druck lagen bei 149 ± 4 mmHg bzw. 83 ± 3 mmHg. Die zentralarteriell ermittelten Werte betragen 120 ± 3 mmHg für den Mitteldruck und 161 ± 5 mmHg bzw. 84 ± 2 mmHg für systolischen und diastolischen Druck.

Die ermittelten peripheren und zentralen Druckwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander; lediglich die sich daraus ergebenden Mitteldrücke zeigten erwartungsgemäß aufgrund der unterschiedlichen Berechnungsmodi eine signifikante Differenz.

Tabelle 5: Peripher- und zentralarterieller Blutdruck

	Einheit	Peripher	Zentral	Sign.
Arterieller Mitteldruck	[mmHg]	105 ± 3	120 ± 3	p = 0,02
Systolischer Druck	[mmHg]	149 ± 4	161 ± 5	n.s.
Diastolischer Druck	[mmHg]	83 ± 3	84 ± 2	n.s.

Aus den Anamneseerhebungen der Patienten ging hervor, dass bei 16 der 23 Patienten bereits einmal die Diagnose arterielle Hypertonie gestellt wurde. Der Zeitpunkt der Diagnose bzw. die Dauer der Hypertonieerkrankung bei diesen 16 Patienten konnte nicht zuverlässig ermittelt werden.

3.1.3.2 Hyperlipidämie

Gemäß den unter 2.2.2 formulierten Kriterien konnte bei 16 (68,8%) der 23 Patienten die Diagnose Hyperlipoproteinämie gestellt werden, da entweder ihre Serumkonzentrationen des Gesamtcholesterins mehr als 239 mg/dl bzw. die der LDL-Fraktion mehr als 159 mg/dl betragen oder das Vorliegen einer entsprechenden Fettstoffwechselstörung anamnestisch bekannt war. Eine Hypertriglyceridämie in der Anamnese bzw. eine Serumkonzentration der Triglyceride von mehr als 179 mg/dl konnte bei insgesamt 6 Patienten (26,1%) festgestellt werden, wobei 5 Patienten (21,5%) sowohl eine Hypercholesterinämie als auch eine Hypertriglyceridämie aufwiesen. Eine isolierte Hypertriglyceridämie ohne Hypercholesterinämie wurde bei einem Patienten (4,3%) gefunden.

Tabelle 6: Auftreten von Hyperlipoproteinämien und Hypertriglyceridämien

	n / %
Hyperlipoproteinämie	16 / 68,8
Hypertriglyceridämie	6 / 26,1
HLP + HTG	5 / 21,5
Isolierte HTG	1 / 4,3

Das Gesamtcholesterin im Patientenkollektiv betrug 228 ± 8 mg/dl. Die LDL-Fraktion lag bei 157 ± 8 mg/dl und die HDL-Fraktion bei 50 ± 2 mg/dl. Der LDL/HDL-Quotient berechnete sich auf $3,3 \pm 0,2$. Die Serumkonzentration der Triglyceride betrug 153 ± 11 mg/dl.

Tabelle 7: Serumkonzentration von Lipoproteinen und Triglyceriden

	Einheit	Mittelwert \pm SE
Gesamtcholesterin	[mg/dl]	228 ± 8
LDL-Fraktion	[mg/dl]	157 ± 8
HDL-Fraktion	[mg/dl]	50 ± 2
LDL/HDL-Quotient	-	$3,3 \pm 0,2$
Triglyceride	[mg/dl]	153 ± 11

3.1.3.3 Zigarettenkonsum

Ein Patient wurde dann als Raucher bezeichnet, wenn in den letzten fünf Jahren ein Nikotinabusus erfolgt war bzw. 25 oder mehr packyears vorlagen (siehe 2.2.2). Nach diesen Kriterien konnten 11 Patienten (47,8%) als Raucher und wiederum 11 (47,8%) als Nichtraucher eingeteilt werden. Bei einem Patienten fehlten die Angaben über das Rauchverhalten. In der Gruppe der Nichtraucher befanden sich zwei ehemalige Raucher (8,7%), bei denen anamnestisch allerdings deutlich weniger als 25 packyears zu erheben waren. Die packyears in der Gruppe der Raucher ließen sich auf 29 ± 2 Jahre beziffern.

Tabelle 8: Zigarettenrauchen

	n / %	packyears
Raucher	11 / 47,8	29 ± 2
Nichtraucher	11 / 47,8	-
Ehemalige Raucher*	2 / 8,7	13 ± 3

*zur Gruppe der Nichtraucher gehörend, da weniger als 25 packyears

3.1.3.4 Übergewicht und Adipositas

Gemäß den unter 3.1.1 angegebenen Werten für Körpergröße und -gewicht ließ sich für das Patientenkollektiv ein BMI (body mass index) von $28 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ berechnen. Der nomographisch aus Alter, BMI und Geschlecht ermittelbare prozentuale Körperfettanteil betrug $36 \pm 2\%$.

Entsprechend dem nach Broca geltenden Index für Normalgewicht fanden sich im Kollektiv 4 normal- und 19 übergewichtige Patienten, wobei das Übergewicht insgesamt $16 \pm 3\%$ betrug. 6 der 23 Patienten wiesen ein Übergewicht von mehr als 20% auf und lagen damit - im Sinne eines erhöhten kardiovaskulären Risikos - über dem Grenzwert einer behandlungsbedürftigen Adipositas (CLASSEN 1994).

Tabelle 9: Gewichts- und adipositasspezifische Parameter

	Einheit	Mittelwert \pm SE
BMI	[kg/m ²]	28 ± 3
Körperfettanteil	[%]	36 ± 2
Übergewicht	[%]	16 ± 3
Übergewicht (Broca)	[n]	19
Übergewicht > 20%	[n]	6

3.1.3.5 Kumulation der Risikofaktoren

Den bisherigen Ausführung ist zu entnehmen, dass bei den untersuchten Patienten multiple Risikofaktoren vorliegen, die bekanntlich durch ihre kumulativen Effekte das kardiovaskuläre Risiko potenzieren können.

Im Gesamtkollektiv gab sich lediglich 6 Patienten, bei denen neben der arteriellen Hypertonie kein weiterer Risikofaktor zu finden war. 7 Patienten wiesen neben der Hochdruckerkrankung einen weiteren Risikofaktor 1. Ordnung (Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyceridämie, Zigarettenrauchen) auf, wobei bei 2 dieser 7 Patienten ein Risikofaktor 2. Ordnung, nämlich Übergewicht von mehr als 20%, noch hinzukam. 9 Patienten wiesen drei und mehr

Risikofaktoren 1. Ordnung auf; bei 4 dieser 9 Patienten lag ebenfalls ein Übergewicht von mehr als 20% vor.

Tabelle 10: Kumulation der kardiovaskulären Risikofaktoren (RF)

	n / %	zusätzlicher RF 2. Ordnung n / %
3 RF 1. Ordnung	9 / 39,1	4 / 17,2
2 RF 1. Ordnung	7 / 30,4	2 / 8,6
1 RF 1. Ordnung	6 / 26,1	-

3.1.4 Medikation des Patientenkollektivs

Die Medikamenteneinnahme des Patientenkollektivs wurde sowohl hinsichtlich der antianginösen und antihypertensiven Therapeutika als auch bezüglich lipidsenkender Medikamente untersucht.

3.1.4.1 Antianginöse und antihypertensive Therapie

Bei der Therapie von Patienten mit bestehender KHK und arterieller Hypertonie kann letztlich nicht eindeutig entschieden werden, ob die im Folgenden aufgeführten Medikamente zur antianginösen oder antihypertensiven Therapie eingesetzt werden, da sich die meisten dieser Medikamente bezüglich dieser beiden therapeutischen Ziele in ihrem Wirkungsspektrum überschneiden. Aus diesem Grund soll nun lediglich das Vorkommen dieser Medikamente im Patientenkollektiv dargestellt werden.

13 der 23 Patienten (56,5%) gaben an, regelmäßig organische Nitrate einzunehmen. Mit Betarezeptorantagonisten wurden 14 (60,9%), mit einem ACE-Hemmer 15 (65,2%) und mit Calciumantagonisten 6 (26,1%) der Patienten regelmäßig behandelt. 5 Patienten (21,7%) gaben an, regelmäßig Diuretika einzunehmen; Molsidomin und Clonidin wurden von jeweils einem Patienten (4,3%) eingenommen.

Tabelle 11: Einnahme von antianginös bzw. antihypertensiv wirksamen Medikamenten

	n / %
Organische Nitrate	13 / 56,5
β-Rezeptorantagonisten	14 / 60,9
ACE-Hemmer	15 / 65,2
Calciumantagonisten	6 / 26,1
Diuretika	5 / 21,7
α₁-Rezeptorantagonisten	- / -
Molsidomin	1 / 4,3
Clonidin	1 / 4,3

Im gesamten Kollektiv gab es keinen Patienten, der kein antianginös bzw. antihypertensiv wirksames Medikament einnahm. 6 Patienten (26,1%) waren auf eine Monotherapie eingestellt. Mit einer Kombination aus zwei Antihypertensiva wurden 12 Patienten (52,2%) und mit einer Dreierkombination insgesamt 4 Patienten (17,4%) therapiert.

Tabelle 12: Auftreten der antihypertensiven Kombinationstherapien

	n / %
Monotherapie	6 / 26,1
Zweierkombination	12 / 52,2
Dreierkombination	4 / 17,4
Keine Therapie	- / -

3.1.4.2 Lipidsenkende Therapie

Insgesamt nahmen 15 der 23 Patienten (64,5%) ein Medikament zur Senkung der Blutfette ein. Dabei handelte es sich in erster Linie um HMG-CoA-Reduktasehemmer. Lediglich in zwei Fällen haben die Patienten ein Medikament aus der Gruppe der Chlorfibrate eingenommen.

So wurden 15 der 16 Patienten mit diagnostizierter Hypercholesterinämie mittels lipidsenkenden Medikamenten behandelt. Alle 5 Patienten mit bekannter

Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie nahmen entsprechende Medikamente ein. Lediglich ein Patient mit isolierter Hypertriglyceridämie wurde nicht mit einem Lipidsenker therapiert.

Tabelle 13: Lipidsenkende Medikamente

	n / %	Therapie mit Lipidsenker (n)	Keine Therapie (n)
Pat. mit bek. HLP	16 / 68,8	15	1
Pat. mit bek. HLP + HTG	5 / 21,5	5	-
Pat. mit isolierter HTG	1 / 4,3	-	1

3.1.4.3 Sonstige Medikamente

Die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure fand sich bei 17 der 23 Patienten (73,1%). Mit dem Urikostatikum Allopurinol wurden insgesamt 4 Patienten (17,2%) therapiert, wobei weder laborchemische Parameter noch anamnestische Angaben Hinweise auf das Bestehen einer Hyperurikämie gaben. Jeweils ein Patient (4,3%) wurde mit dem Schilddrüsenhormon L-Thyroxin bzw. mit dem Antiarrhythmikum Propafenon behandelt.

3.2 Reaktionen verschiedener Koronarsegmente auf exogenes und endogenes NO

In den nun folgenden Abschnitten soll dargestellt werden, ob und in welchem quantitativen Ausmaß unterschiedliche Gefäßsegmente des Koronarsystems auf exogenes bzw. endogenes NO reagieren.

3.2.1 Vasculäre Reaktionen in den stenosierten Koronarsegmenten

Die Ergebnisse der QCA zeigen, dass die intrakoronare Gabe von L-Arginin, welches als Substrat der endogenen NO-Synthese bzw. der endothelialen NO-Freisetzung dient, zu einer Zunahme des Gefäßdurchmessers in stenosierten Koronarsegmenten führt. So dilatierten die Koronarstenosen der Patienten, die einen basalen Diameter von $0,98 \pm 0,06$ mm aufwiesen, nach der intrakoronaren Applikation von $150 \mu\text{mol}$ L-Arginin/min über 10 Minuten auf $1,14 \pm 0,07$ mm, was einer Zunahme des MLD von $16,4 \pm 2,1\%$ entspricht. Eine Zunahme des MLD dieser Größenordnung wurde auch durch die intrakoronare Gabe von $0,1$ mg ISDN erreicht. Die Stenosen dilatierten auf $1,12 \pm 0,08$ mm, was eine Zunahme von $13,2 \pm 3,1\%$ bedeutet. Nach $0,3$ mg ISDN betragen die entsprechenden Werte $1,22 \pm 0,07$ mm bzw. $25,2 \pm 4,1\%$ und nach $1,0$ mg ISDN $1,44 \pm 0,08$ mm bzw. $46,5 \pm 7,2\%$.

Tabelle 14: Absoluter MLD und prozentuale Zunahme des MLD nach L-Arginin und ISDN in den Koronarstenosen

	MLD [mm]	Sign. gegenüber basal	Zunahme MLD [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
Basal	$0,98 \pm 0,06$	-	-	-
L-Arginin	$1,14 \pm 0,07$	$p < 0,05$	$16,4 \pm 2,1$	-
ISDN 0,1 mg	$1,12 \pm 0,08$	$p < 0,05$	$13,2 \pm 3,1$	n.s.
ISDN 0,3 mg	$1,22 \pm 0,07$	$p < 0,05$	$25,2 \pm 4,1$	n.s.
ISDN 1,0 mg	$1,44 \pm 0,08$	$p < 0,05$	$46,5 \pm 7,2$	$p < 0,05$

Die statistischen Analysen zeigen, dass es sowohl nach L-Arginin als auch nach den unterschiedlichen Dosierungen von ISDN zu einer signifikanten Zunahme des MLD in den

Koronarstenosen kam (p nach jeder Dosierung $< 0,05$). Hinsichtlich der prozentualen Zunahme der stenosierten Gefäßdiameter, bezogen auf die L-Arginin-vermittelte prozentuale Steigerung, war diese erst nach der Gabe von 1,0 mg ISDN signifikant ausgeprägt (vgl. Tab 14).

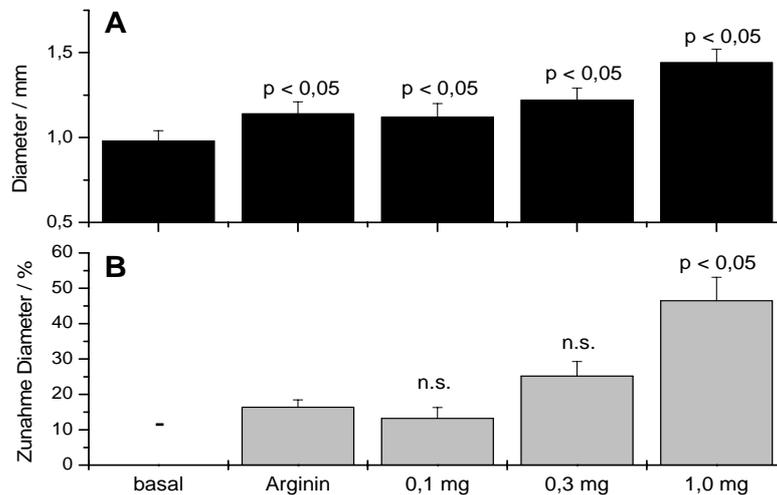


Abb. 7 Vaskuläre Reaktionen der Koronarstenosen auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg
A: Absolute Zunahme des MLD ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber dem basalen Diameter}$)
B: Prozentuale Zunahme des MLD ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber der Zunahme nach L-Arginin}$)

3.2.2 Vaskuläre Reaktionen in angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten

Um die L-Arginin- und ISDN-induzierten Reaktionen in den Stenosen der epikardialen Leitungsgefäße genauer bewerten bzw. kritisch diskutieren zu können, wurden neben den Stenosen auch die entsprechenden Veränderungen in angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten analysiert. Es handelt sich dabei einmal um Gefäßabschnitte proximal und distal der Stenose; darüber hinaus wurde die nicht von einer Stenose betroffene Koronararterie - im Folgenden als Referenzgefäß bezeichnet - ebenfalls den Messungen unterzogen. Vorausgesetzt wurde, dass sowohl die proximalen und distalen Segmente als auch die Referenzgefäße absolut frei von angiographisch sichtbaren Gefäßwandveränderungen sein mussten (vgl. 2.1.2.1).

3.2.2.1 Reaktionen der prae- und poststenotischen Koronarsegmente

Bei der Auswahl der Gefäßabschnitte vor und hinter der Stenose wurde jeweils darauf geachtet, dass ein ausreichender Abstand zur Stenose eingehalten wurde, um die Gefahr der Einbeziehung der noch zur Stenose gehörenden sklerotischen Gefäßwandveränderungen in die Messung auszuschließen.

Der basale Diameter der praestenotischen Koronarsegmente betrug $2,04 \pm 0,12$ mm. Nach der intrakoronaren Gabe von L-Arginin dilatierten die Diameter dieser Gefäßabschnitte im Mittel auf $2,09 \pm 0,12$ mm. Es kam zu einer Zunahme der Gefäßdiameter um $4,0 \pm 0,8\%$. Auch die Antwort auf 0,1 mg ISDN bewegte sich mit einer Erweiterung der Diameter auf $2,16 \pm 0,12$ mm und einer Zunahme um $6,4 \pm 1,8\%$ in dieser Größenordnung. Bei 0,3 mg ISDN stieg der Diameter der praestenotischen Segmente auf $2,25 \pm 0,12$ mm um $11,7 \pm 3,1\%$ und bei 1,0 mg ISDN schließlich auf $2,34 \pm 0,12$ mm um $14,2 \pm 3,7\%$.

Im Gegensatz zu den Stenosen führte hier die Gabe von L-Arginin nicht zu einer signifikanten Zunahme der Gefäßdiameter. Erst nach 0,1 mg ISDN und den sich anschließenden ISDN-Gaben (0,3 mg und 1,0 mg) kam es zu einer signifikanten Dilatation der proximalen Koronarsegmente. Zu einer signifikanten prozentualen Zunahme gegenüber der von L-Arginin kam es - wie bei den Stenosen - erst nach der Applikation von 1,0 mg ISDN.

Tabelle 15: Absoluter Diameter und prozentuale Zunahme des Diameters nach L-Arginin und ISDN in den Koronarsegmenten proximal der Stenose

	Diameter [mm]	Sign. gegenüber basal	Zunahme Diam. [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
Basal	$2,04 \pm 0,12$	-	-	-
L-Arginin	$2,09 \pm 0,12$	n.s.	$4,0 \pm 0,8$	-
ISDN 0,1 mg	$2,16 \pm 0,12$	$p < 0,05$	$6,4 \pm 1,8$	n.s.
ISDN 0,3 mg	$2,25 \pm 0,12$	$p < 0,05$	$11,7 \pm 3,1$	n.s.
ISDN 1,0 mg	$2,34 \pm 0,12$	$p < 0,05$	$14,2 \pm 3,7$	$p < 0,05$

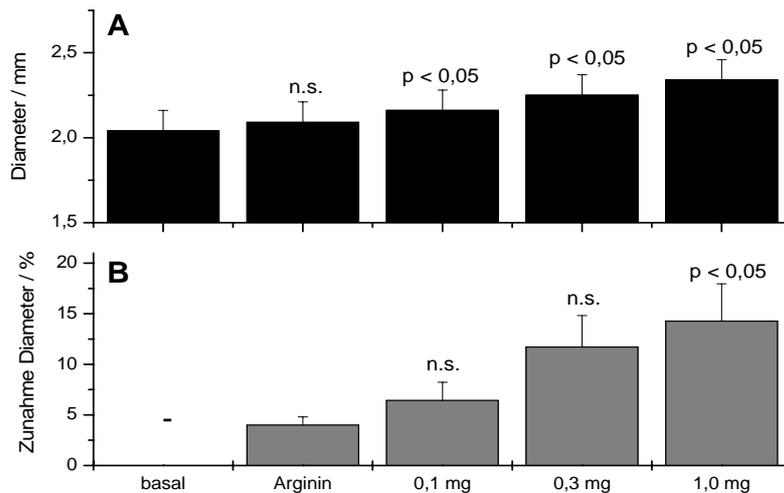


Abb. 8 Vasculäre Reaktionen der Koronarsegmente proximal der Stenose auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg
A: Absolute Zunahme des Diameters ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber dem basalen Diameter}$)
B: Prozentuale Zunahme des Diameters ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber der Zunahme nach L-Arginin}$)

In den poststenotischen Koronarsegmenten ergab sich tendenziell ein ähnliches Bild; allerdings waren hier die Gefäßreaktionen noch etwas weniger stark ausgeprägt. Der basale Diameter betrug hier $1,92 \pm 0,12$ mm. Die Reaktion auf L-Arginin war gering, der Diameter betrug jetzt im Mittel $1,93 \pm 0,12$ mm, was einer Zunahme um $2,5 \pm 0,8\%$ entspricht. Nach 0,1 mg ISDN wurde der Diameter mit $1,98 \pm 0,12$ mm bestimmt. Dies bedeutet eine Zunahme von $4,8 \pm 1,4\%$. Die Werte für die beiden übrigen Dosierungen - 0,3 mg und 1,0 mg ISDN - ließen sich mit $2,06 \pm 0,13$ mm und $8,8 \pm 2,2\%$ bzw. mit $2,15 \pm 0,13$ mm und $11,3 \pm 2,9\%$ beziffern.

Man sieht, dass es in den Koronarsegmenten distal der Stenose nach L-Arginin und den aufsteigenden Dosierungen von ISDN zwar zu einer stetigen Zunahme der Gefäßdiameter kommt, diese Zunahme allerdings erst nach der Gabe von 1,0 mg ISDN signifikant ausgeprägt war. Hinsichtlich der prozentualen Zunahme der Segmentdiameter - auch hier wieder bezogen auf die L-Arginin-vermittelte Zunahme - waren die entsprechenden Werte bei 0,3 mg und 1,0 mg ISDN statistisch signifikant.

Tabelle 16: Absoluter Diameter und prozentuale Zunahme des Diameters nach L-Arginin und ISDN in den Koronarsegmenten distal der Stenose

	Diameter [mm]	Sign. gegenüber Basal	Zunahme Diameter [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
Basal	1,92 ± 0,12	-	-	-
L-Arginin	1,93 ± 0,12	n.s.	2,5 ± 0,8	-
ISDN 0,1 mg	1,98 ± 0,12	n.s.	4,8 ± 1,4	n.s.
ISDN 0,3 mg	2,06 ± 0,13	n.s.	8,8 ± 2,2	p < 0,05
ISDN 1,0 mg	2,15 ± 0,13	p < 0,05	11,3 ± 2,9	p < 0,05

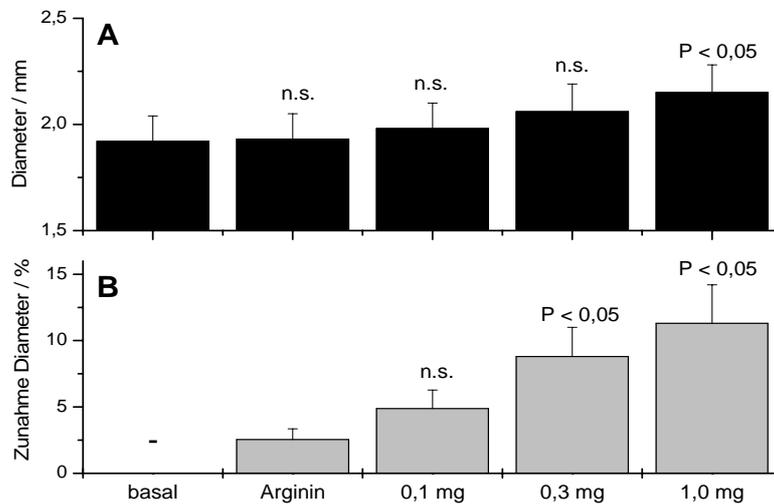


Abb. 9 Vaskuläre Reaktionen der Koronarsegmente distal der Stenose auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg

A: Absolute Zunahme des Diameters (p < 0,05 = sign. Differenz gegenüber dem basalen Diameter)

B: Prozentuale Zunahme des Diameters (p < 0,05 = sign. Differenz gegenüber der Zunahme nach L-Arginin)

3.2.2.2 Reaktionen im Referenzgefäß

Der basale Diameter der Referenzgefäße betrug $2,35 \pm 0,14$ mm. Nach L-Arginin dilatierten diese Arterien auf $2,42 \pm 0,14$ mm, was einer Zunahme von $4,2 \pm 0,8\%$ entspricht; 0,1 mg ISDN führte zu einer Dilatation auf $2,48 \pm 0,16$ mm, was eine Gefäßerweiterung von $4,8 \pm 1,4\%$ bedeutet. Nach 0,3 mg ISDN ergab sich ein Diameter von $2,61 \pm 0,16$ mm und eine

Zunahme um $11,16 \pm 2,1\%$, die entsprechenden Werte für 1,0 mg ISDN: $2,73 \pm 0,17$ mm und $16,0 \pm 2,5\%$.

Auch hier führte die Gabe von L-Arginin noch nicht zu einer signifikanten Zunahme der Gefäßdiameter im Referenzgefäß. Erst nach 0,1 mg ISDN und den darauf folgenden aufsteigenden Dosierungen von ISDN ergab sich eine statistisch signifikante Steigerung der Diameter. Hinsichtlich der prozentualen Zunahme der Referenzgefäßdiameter - auch hier wieder bezogen auf die entsprechenden Werte nach L-Arginin - führten nur die Dosierungen 0,3 mg und 1,0 mg ISDN zu einer signifikanten Steigerung.

Tabelle 17: Absoluter Diameter und prozentuale Zunahme des Diameters nach L-Arginin und ISDN in den Referenzgefäßen

	Diameter [mm]	Sign. gegenüber Basal	Zunahme Diameter [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
basal	$2,35 \pm 0,14$	-	-	-
L-Arginin	$2,42 \pm 0,14$	n.s.	$4,2 \pm 0,8$	-
ISDN 0,1 mg	$2,48 \pm 0,16$	$p < 0,05$	$4,8 \pm 1,4$	n.s.
ISDN 0,3 mg	$2,61 \pm 0,16$	$p < 0,05$	$11,1 \pm 2,1$	$p < 0,05$
ISDN 1,0 mg	$2,73 \pm 0,17$	$p < 0,05$	$16,0 \pm 2,5$	$p < 0,05$

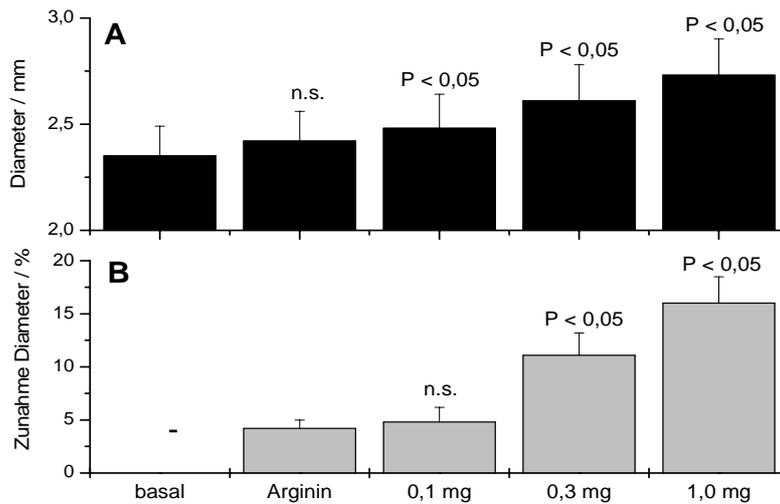


Abb. 10 Vaskuläre Reaktionen der Referenzgefäße auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg
A: Absolute Zunahme des Diameters ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber dem basalen Diameter}$)
B: Prozentuale Zunahme des Diameters ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber der Zunahme nach L-Arginin}$)

3.2.3 Vergleichende Analyse der vaskulären Reaktionen der verschiedenen Koronarsegmente auf endogenes bzw. exogenes NO

Betrachtet man die dargestellten Befunde, so zeigt sich, dass neben den dosisabhängigen Reaktionen der stenosierten Segmente auf ISDN auch L-Arginin Koronarstenosen dilatieren konnte, und zwar in einer Größenordnung, die in etwa der Wirkung von 0,1 mg ISDN entspricht. Demnach gibt es beim Vergleich der absoluten Zunahme des MLD nach L-Arginin mit der Zunahme nach 0,1 mg bzw. 0,3 mg ISDN keine signifikanten Unterschiede. Erst bei der Gegenüberstellung der vaskulären Reaktionen der Stenosen auf L-Arginin mit der Reaktion auf 1,0 mg ISDN zeigte sich eine signifikant stärkere gefäßerweiternde Wirkung von ISDN (s.o.).

Ähnlich verhielt es sich in den Koronarsegmenten proximal und distal der Stenosen. Hier kam es ebenfalls zu einer dosisabhängigen Zunahme der Diameter nach ISDN. Die Reaktionen auf L-Arginin waren in den prae- und poststenotischen Segmenten allerdings geringer ausgeprägt als in den Stenosen.

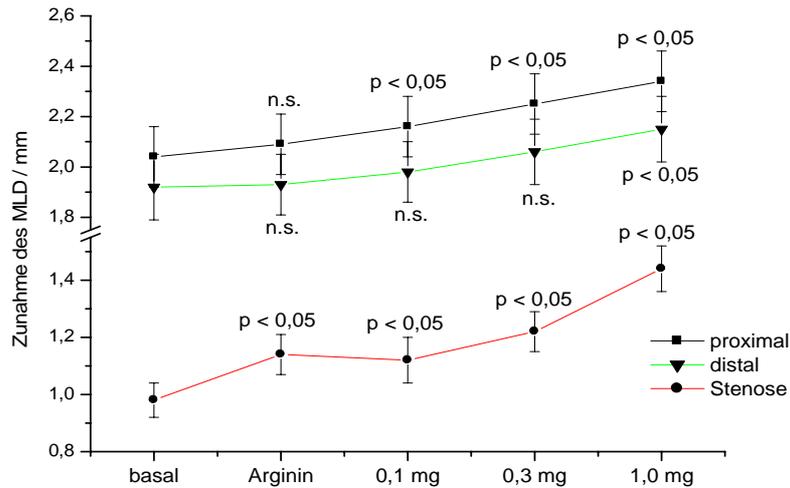


Abb. 11 Vergleichende Gegenüberstellung der vaskulären Reaktionen in den unterschiedlichen Koronarsegmenten auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber dem basalen Diameter}$)

Hinsichtlich der prozentualen Zunahme der Diameter der verschiedenen Koronarsegmente wirkt sowohl L-Arginin ebenso wie ISDN in den Stenosen deutlich stärker vasodilatatorisch als in den Segmenten proximal und distal der Stenosen. Beim direkten Vergleich von praestenotischen, stenotischen und poststenotischen Segmenten zeigte sich, dass es nach L-Arginin, wie auch nach sämtliche Dosierungen von ISDN, zu einer statistisch signifikant stärkeren prozentualen Zunahme der Koronardiameter in den stenosierte Segmenten kam.

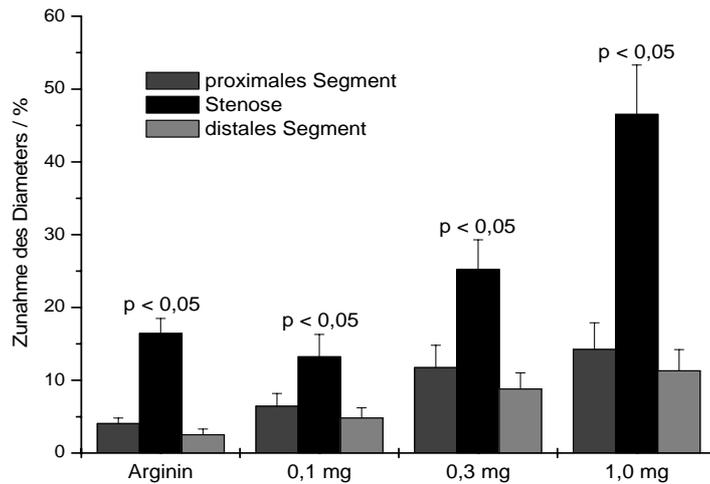


Abb. 12 Vergleichende Gegenüberstellung der prozentualen Zunahme der unterschiedlichen Koronarsegmente auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz der prozentualen Zunahme der Diameter in den proximalen bzw. distalen Koronarsegmenten gegenüber der prozentualen Zunahme des MLD in der Stenose}$)

Bezüglich der prozentualen Zunahme der Referenzgefäßdiameter ergaben sich ebenfalls vergleichbare Befunde zu den prae- und poststenotischen Segmenten. Sowohl nach L-Arginin als auch nach den aufsteigenden Dosierungen von ISDN ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Referenzgefäß und den proximalen bzw. distalen Koronarsegmenten feststellen.

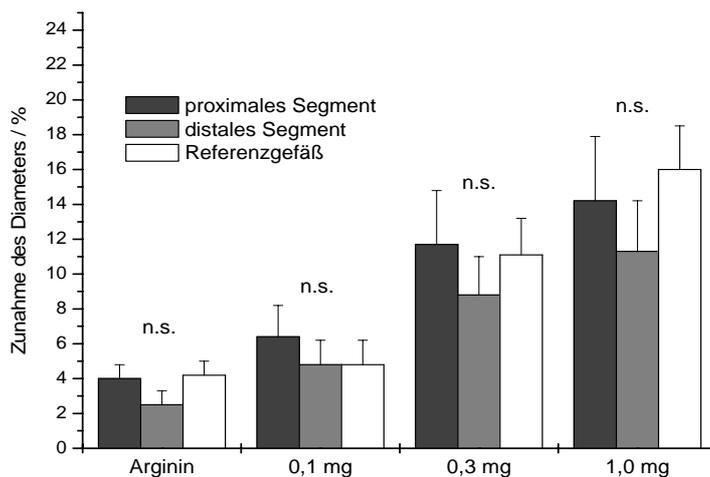


Abb. 13 Vergleichende Gegenüberstellung der prozentualen Zunahme der unterschiedlichen Koronarsegmente auf L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg ($n.s. = \text{keine sign. Differenz der prozentualen Zunahme der Diameter in den proximalen bzw. distalen Koronarsegmenten gegenüber der prozentualen Zunahme der Diameter im Referenzgefäß}$)

3.2.4 Auswirkungen der intrakoronaren Applikation von L-Arginin und ISDN auf den koronaren poststenotischen Blutfluss

Auch durch die Bestimmungen bzw. Analysen der intrakoronaren Flussraten ließen sich L-Arginin- und ISDN-vermittelte Reaktionen nachweisen.

Der koronare Blutfluss ist sowohl vom Durchmesser bzw. Lumen als auch von der Flussgeschwindigkeit (APV) im entsprechenden Koronarsegment abhängig (vgl. 2.1.3). Daher werden die L-Arginin- und ISDN-vermittelten Veränderungen dieser flusspezifischen Parameter und deren Einfluss auf den koronaren poststenotischen Volumenfluss nun im Einzelnen dargestellt.

Unter basalen Bedingungen betrug der Diameter in den analysierten poststenotischen Koronarsegmenten des Subkollektivs $1,51 \pm 0,11$ mm. Nach L-Arginin $1,61 \pm 0,11$ mm, was einer Zunahme von $7,5 \pm 1,3\%$ entspricht; nach 0,1 mg ISDN dann $1,62 \pm 0,11$ mm, entsprechend einer Zunahme von $7,9 \pm 1,6\%$. Die Gabe von 0,3 mg ISDN führte zu einem Ansteigen des Diameters auf $1,66 \pm 0,12$ mm, was eine Zunahme von $11,7 \pm 2,2\%$ ausmacht; die entsprechenden Werte für 1,0 mg ISDN betragen $1,68 \pm 0,12$ mm bzw. $12,5 \pm 3,0\%$.

L-Arginin und die unterschiedlichen Dosierungen von ISDN führten zwar zu einer Zunahme des Diameters der poststenotischen Koronarsegmente des Subkollektivs, die allerdings nicht statistisch signifikant ausfiel. Lediglich die Gabe von 1,0 mg ISDN führte zu einer signifikanten prozentualen Zunahme der Koronardiameter, verglichen mit der entsprechenden Zunahme nach L-Arginin. Diese Befunde entsprechen denen der Analyse der poststenotischen Segmente des Hauptkollektivs.

Tabelle 18: Absolute und prozentuale Zunahme des Flussparameters "Gefäßdiameter" nach L-Arginin und ISDN

	Diameter [mm]	Sign. gegenüber basal	Zunahme Diameter [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
Basal	1,51 ± 0,11	-	-	-
L-Arginin	1,61 ± 0,11	n.s.	7,5 ± 1,3	-
ISDN 0,1 mg	1,62 ± 0,11	n.s.	7,9 ± 1,6	n.s.
ISDN 0,3 mg	1,66 ± 0,12	n.s.	11,7 ± 2,2	n.s.
ISDN 1,0 mg	1,68 ± 0,12	n.s.	12,5 ± 3,0	p < 0,05

Die Doppler-sonographisch ermittelte Flussgeschwindigkeit (APV) in den poststenotischen Koronarsegmenten betrug unter basalen Bedingungen $20,5 \pm 1,6$ cm/s. Nach L-Arginin stieg sie auf $22,0 \pm 1,7$ cm/s um $8,7 \pm 2,8\%$ und nach 0,1 mg ISDN auf $21,7 \pm 1,8$ cm/s um $7,9 \pm 3,1\%$ an. 0,3 mg ISDN führte zu einer Beschleunigung auf $23,5 \pm 2,0$ cm/s, entsprechend einer Zunahme von $16,2 \pm 4,5\%$; bei 1,0 mg ISDN betragen die Werte für die APV schließlich $23,8 \pm 2,2$ cm/s und $16,3 \pm 4,5\%$.

Auch hier kam es nach L-Arginin und ISDN in aufsteigender Dosierung zu keiner signifikanten Zunahme der koronaren poststenotischen Flussgeschwindigkeit. Lediglich 0,3 mg und 1,0 mg ISDN führten zu einer signifikanten prozentualen Zunahme der Flussgeschwindigkeit.

Tabelle 19: Absolute und prozentuale Zunahme des Flussparameters "APV" nach L-Arginin und ISDN

	APV [cm/s]	Sign. gegenüber basal	Zunahme APV [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
Basal	20,5 ± 1,6	-	-	-
L-Arginin	22,0 ± 1,7	n.s.	8,7 ± 2,8	-
ISDN 0,1 mg	21,7 ± 1,8	n.s.	7,9 ± 3,1	n.s.
ISDN 0,3 mg	23,5 ± 2,0	n.s.	16,2 ± 4,5	p < 0,05
ISDN 1,0 mg	23,8 ± 2,2	n.s.	16,3 ± 4,5	p < 0,05

Der sich aus Gefäßdiameter und Flussgeschwindigkeit ergebende poststenotische Blutfluss betrug basal $20,6 \pm 2,6$ ml/min. L-Arginin führte zu einem Anstieg auf $25,3 \pm 5$ ml/min um $24,3 \pm 5,1\%$. Nach 0,1 mg ISDN betrug der Fluss $25,4 \pm 3,5$ ml/min, was einem Anstieg von $25,2 \pm 5,2\%$ entspricht. Nach 0,3 mg ISDN betragen die Flusswerte $29,9 \pm 4,4$ ml/min, entsprechend einer Zunahme von $42 \pm 8,5\%$; nach 1,0 mg ISDN $31,1 \pm 5,8$ ml/min, analog einer Zunahme von $47,3 \pm 11\%$.

Die statistischen Analysen zeigen, dass es unter L-Arginin und 0,1 mg ISDN zu keiner signifikanten Zunahme des koronaren poststenotischen Blutflusses kam. Signifikant war die Flussteigerung erst bei 0,3 mg bzw. 1,0 mg ISDN. Auch die prozentuale Zunahme der Flussrate gegenüber der nach L-Arginin fiel nach den Dosierungen von 0,3 mg und 1,0 mg ISDN signifikant aus.

Tabelle 20: Absolute und prozentuale Zunahme des koronaren poststenotischen Blutflusses nach L-Arginin und ISDN

	Blutfluß [ml/min]	Sign. gegenüber basal	Zunahme Blutfluß [%]	Sign. gegenüber L-Arginin
Basal	$20,6 \pm 2,6$	-		-
L-Arginin	$25,3 \pm 3,5$	n.s.	$24,3 \pm 5,1$	-
ISDN 0,1 mg	$25,4 \pm 3,5$	n.s.	$25,2 \pm 5,2$	n.s.
ISDN 0,3 mg	$29,9 \pm 4,4$	$p < 0,05$	$42,0 \pm 8,5$	$p < 0,05$
ISDN 1,0 mg	$31,1 \pm 4,8$	$p < 0,05$	$47,3 \pm 11,0$	$p < 0,05$

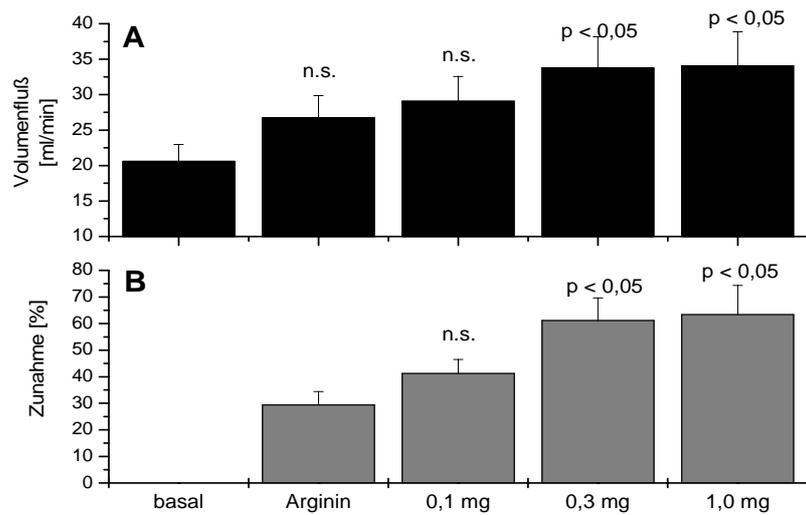


Abb. 14 Zunahme des poststenotischen Blutflusses nach L-Arginin sowie ISDN in den Dosierungen 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg
A: Absolute Zunahme des poststenotischen Blutflusses ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber dem basalen Blutfluss}$)
B: Prozentuale Zunahme des poststenotischen Blutflusses ($p < 0,05 = \text{sign. Differenz gegenüber der Zunahme des Blutflusses nach L-Arginin}$)

3.3 Einflussnehmende Faktoren auf die L-Arginin- und ISDN-vermittelten Gefäßreaktionen der Koronarstenosen

Unter 3.2 wurde der Unterschied zwischen den NO-vermittelten Reaktionen in den stenosierten und nichtstenosierten Koronarsegmenten gezeigt; im nun folgenden dritten Abschnitt des Ergebnisteils soll dargestellt werden, durch welche Faktoren die NO-induzierten Reaktionen der Koronarstenosen offensichtlich beeinflusst werden können.

Bei der Datenanalyse stellte sich zunächst heraus, dass die vaskulären Reaktionen auf ISDN - also auf exogen zugeführtes NO - von allen untersuchten Faktoren nahezu unbeeinflusst bleiben. Anders verhält es sich mit den koronaren Reaktionen auf das zugeführte L-Arginin. Hier zeigten sich verschiedene Parameter, von denen die L-Arginin-vermittelten Gefäßreaktionen der Koronarstenosen abhängig zu sein scheinen.

3.3.1 Einfluss pathomorphologischer und pathophysiologischer Gefäßparameter auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen

Bei der Analyse der möglichen Einfluss nehmenden Faktoren auf die NO-vermittelten vaskulären Reaktionen stellte sich zunächst heraus, dass pathomorphologische und pathophysiologische Parameter die L-Arginin-induzierten Reaktionen in den Stenosen offenbar beeinflussen.

3.3.1.1 L-Arginin-vermittelte Gefäßreaktionen und Stenosegrad

Zwischen dem prozentualen Grad der Stenose unter basalen Bedingungen und der prozentualen Zunahme des MLD nach L-Arginin zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang im Sinne einer Funktion mit exponentieller Zunahme. Das heißt, je ausgeprägter der Grad der Stenose, umso stärker die Zunahme des MLD nach intrakoronarer Applikation von L-Arginin.

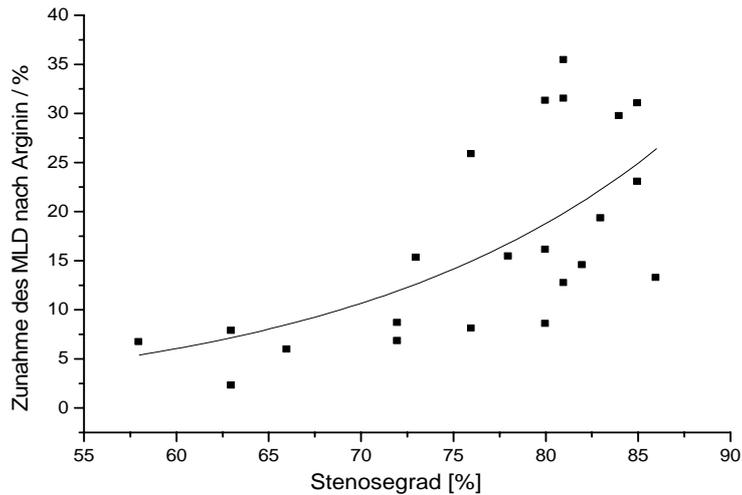


Abb. 15 Zusammenhang zwischen Stenosegrad und prozentualer Zunahme des MLD nach L-Arginin ($R^2 = 0,47$; $p < 0,05$)

Den Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Zunahme des MLD als Reaktion auf L-Arginin zeigte auch eine weitere rechnerische Operation: Dichotomisiert man das Kollektiv hinsichtlich des kritischen Wertes für eine koronararterielle Lumenerverlegung (CLASSEN 1994), so zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der L-Arginin-vermittelten Zunahme des MLD der beiden Gruppierungen. Die mittlere Zunahme des MLD nach L-Arginin betrug bei Patienten mit einem Stenosegrad $< 75\%$ $9,2 \pm 1,8\%$, bei Patienten mit einer luminalen Einengung $> 75\%$ lagen die entsprechenden Werte bei $18,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

3.3.1.2 L-Arginin-vermittelte Gefäßreaktionen und Koronartonus

Unter 3.2.2.2 konnte gezeigt werden, dass die vaskulären Reaktionen auf die Gabe von 1,0 mg ISDN im angiographisch unauffälligen Referenzgefäß einer großen Streuung unterlagen. Die intrakoronare Dosis von 1,0 mg ISDN stellt allerdings einen maximalen Stimulus für die koronararterielle Gefäßdilatation dar. Daraus lässt sich nun ableiten, dass bei Patienten mit gering ausgeprägten Reaktionen auf 1,0 mg ISDN im Referenzgefäß das koronare Adaptationspotential in Form von dilatativer Reservekapazität aufgrund verschiedener pathophysiologischer Mechanismen ausgeschöpft ist. Zumindest das koronare Leitungssystem scheint maximal dilatiert, ein entsprechend niedriger Gefäßtonus liegt vor. Patienten mit

stärker ausgeprägten Reaktionen auf 1,0 mg ISDN im Referenzgefäß haben demnach eine entsprechend höhere Reservekapazität bzw. einen höheren Gefäßtonus. Ob und welche Rolle die koronaren Leitungsgefäße im Gegensatz zu den koronaren Widerstandsgefäßen spielen, wird im Abschnitt 4 zu diskutieren sein.

Bei der Auswertung der Daten fiel jedenfalls auf, dass eine negative Korrelation zwischen den vaskulären Reaktionen auf 1,0 mg ISDN in den unauffälligen Segmenten und der L-Arginin-vermittelten Reaktion in den Stenosen bestand. Die Analysen hinsichtlich des Referenzgefäßes zeigen deutlich diesen Zusammenhang, der einer Funktion mit exponentieller Abnahme entspricht.

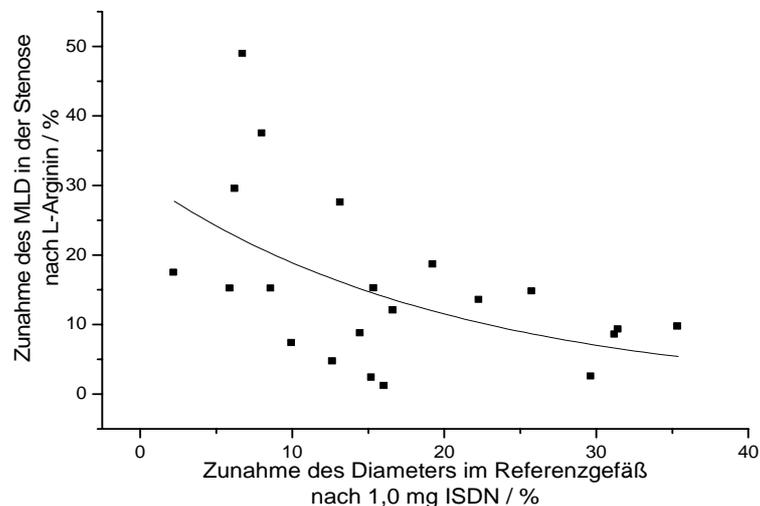


Abb. 16 Zusammenhang zwischen den vaskulären Reaktionen auf L-Arginin in den Stenosen und den vaskulären Reaktionen auf 1,0 mg ISDN in den Referenzgefäßen ($R^2 -0,42$; $p < 0,05$)

Dichotomisiert man das Kollektiv nun wieder hinsichtlich der Referenzgefäßdilatation bei 1,0 mg ISDN unter Verwendung des Mittelwertes von 16% als Trennwert, so ergibt sich gemäß der oben dargestellten Interpretationen eine Gruppe mit niedriger und eine Gruppe mit hoher dilatativer Reservekapazität. Patienten mit hohem Tonus zeigten mit $9,3 \pm 1,4\%$ eine signifikant schwächere Dilatation in den stenosierte Segmenten auf L-Arginin als Patienten mit niedrigem Tonus. Diese reagierten in den Stenosen auf L-Arginin mit einer Zunahme des MLD von $19,4 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

3.3.2 Einfluss pathomorphologischer und pathophysiologischer Gefäßparameter auf die NO-vermittelten Veränderungen des koronaren Blutflusses

Ein Einfluss von pathomorphologischen und pathophysiologischen Gefäßveränderungen auf den koronaren poststenotischen Blutfluss konnte bei den Patienten des untersuchten Subkollektivs nicht gefunden werden. Weder der Stenosegrad noch der Tonus der koronararteriellen Leitungsgefäße schien einen statistisch signifikanten Einfluss auf die L-Arginin- bzw. ISDN-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen zu haben.

3.3.3 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die NO-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen

Bei der Analyse hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen kardiovaskulärem Risikofaktorenprofil und NO-vermittelten Reaktionen der verschiedenen Koronarsegmente fielen drei Aspekte ins Auge:

- 1.) Es waren keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risiken und den L-Arginin- bzw. ISDN-vermittelten Reaktionen in den angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten zu finden.
- 2.) Hinsichtlich der Stenosen ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen kardiovaskulären Risiken und den vaskulären Reaktionen der Koronarstenosen auf exogen - in Form von ISDN - zugeführtes NO.
- 3.) Es fanden sich allerdings einige Faktoren, welche offensichtlich einen statistisch signifikanten Einfluss auf die L-Arginin-vermittelten vaskulären Reaktionen der Koronarstenosen haben.

In den folgenden Abschnitten werden nun die verschiedenen Einzelfaktoren, von denen die L-Arginin-induzierte, endogene NO Freisetzung abhängig zu sein scheint, dargestellt.

3.3.3.1 Arterielle Hypertonie und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen

In Anbetracht der komplexen Pathomechanismen zwischen arterieller Hypertonie und koronaren Gefäßwandveränderungen wurden bei den Hypertonikern des Kollektivs verschiedene blutdruckspezifische Kriterien untersucht, die unter Umständen die L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Stenosen hätten beeinflussen können.

Analysiert wurde die Dauer der arteriellen Hypertonie, das Ausmaß des Hypertonus, bestimmt durch die Werte für zentralen und peripheren Mitteldruck, sowie die pathomorphologischen Folgen der Hypertonie in Form von LV-Masse bzw. LV-Massenindex.

Es ließen sich allerdings keine signifikanten Zusammenhänge zwischen diesen Parametern sowohl für die L-Arginin- als auch für die ISDN-vermittelten Reaktionen in den Koronarstenosen nachweisen.

3.3.3.2 Hyperlipoproteinämie und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen

Der Einfluss der Lipoproteinkonzentration bzw. -konstellation auf die L-Arginin-vermittelte, endogene NO-Freisetzung konnte anhand verschiedener Parameter gezeigt werden.

So ergab sich bei den untersuchten Patienten eine negative Korrelation zwischen LDL-Fraktion des Gesamtcholesterins im Serum und der prozentualen Zunahme des MLD nach L-Arginin. Bei der durchgeführten Regressionsanalyse stellte sich heraus, dass auch hier ein exponentieller Zusammenhang besteht.

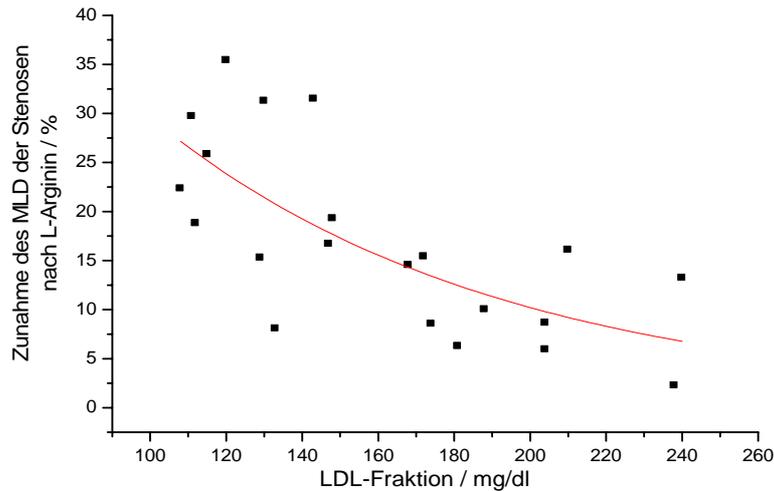


Abb. 17 Zusammenhang zwischen der L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Stenosen und der LDL-Fraktion im Serum ($R^2 = -0,64$; $p < 0,05$)

Der Vergleich der Patienten mit ungünstigem LDL/HDL-Quotienten $> 3,5$ mit den Patienten, deren Quotient $< 3,5$ betrug, brachte ebenfalls die Bedeutung der Lipoproteine für die L-Arginin-vermittelte Dilatation der Koronarstenosen zum Vorschein. So dilatierten die Stenosen der Patienten mit einem Quotienten $> 3,5$ nach L-Arginin um $9,6 \pm 1,4\%$, in der Gruppe mit einem Quotienten $< 3,5$ nahm der MLD der Stenosen im Mittel um $21,4 \pm 2,4\%$ zu. Die Differenz war statistisch signifikant ($p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

Hinsichtlich der Triglyceridkonzentration im Serum konnten keine statistisch signifikanten Einflüsse nachgewiesen werden.

3.3.3.3 Übergewicht und Adipositas und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen

Kardiovaskuläre Risikofaktoren, die in den Kontext Überernährung und Adipositas gehören, wurden ebenfalls hinsichtlich ihres Einflusses auf die L-Arginin-vermittelten Gefäßreaktionen der Koronarstenosen untersucht. Die Regressionsanalyse ergab eine ausgeprägte, nicht lineare, negative Korrelation zwischen BMI (body mass index) und Zunahme des MLD in den Stenosen. So stiegen mit abnehmendem BMI die L-Arginin-vermittelten Vasodilatationen in den Stenosen signifikant an.

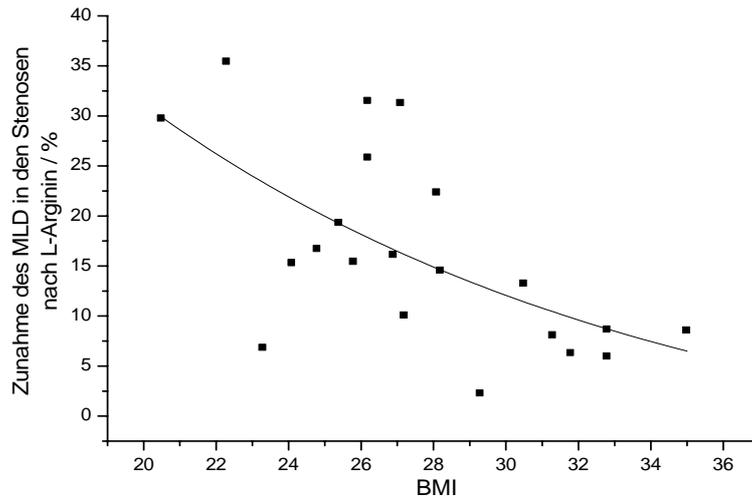


Abb. 18 Zusammenhang zwischen L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen und BMI ($R^2 = -0,78$; $p < 0,05$)

Patienten, die ein Übergewicht von mehr als 20% gemäß dem Broca-Index für Normalgewicht aufwiesen, zeigten eine signifikant geringere Reaktion auf L-Arginin in den Stenosen gegenüber Patienten, die unterhalb dieses Wertes lagen, ab dem das Infarktisiko exponentiell zunimmt (BAENKLER 1999). Patienten mit mehr als 20% Übergewicht dilatierten um $8,4 \pm 1,0\%$, Patienten mit weniger als 20% Übergewicht dagegen um $19,5 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

3.3.3.4 Zigarettenkonsum und L-Arginin-vermittelte Reaktionen der Koronarstenosen

Zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied in den vaskulären Reaktionen auf L-Arginin. Die Koronarstenosen der Raucher dilatierten um $11,2 \pm 1,3\%$ gegenüber denen der Nichtraucher, bei denen der MLD im stenosierte Segment nach L-Arginin um $20,9 \pm 2,2\%$ zunahm ($p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

3.3.4 Einfluss von antihypertensiv wirksamen und lipidsenkenden Medikamenten auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen

Sämtliche vom Patientenkollektiv eingenommene Antihypertensiva wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf die L-Arginin-vermittelten koronaren Reaktionen überprüft. Die Analysen ergaben, dass bis auf ACE-Hemmer kein anderes antihypertensiv wirksames Medikament die L-Arginin-induzierte Gefäßdilataion in den Stenosen signifikant beeinflussen kann. Auch die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva beeinflusste die koronaren L-Arginin-Reaktionen in keinerlei Hinsicht.

Die stenosierte Koronarsegmente der Patienten, die keinen ACE-Hemmer einnahmen, dilatierten nach L-Arginin im Mittel um $10,0 \pm 1,2\%$. Bei Patienten unter der Therapie eines ACE-Hemmers nahm der MLD der Stenosen als Reaktion auf L-Arginin um $19,5 \pm 2,1\%$ zu. Dieser Mittelwertvergleich fiel statistisch signifikant aus ($p < 0,05$) (siehe Abb. 19).

Sowohl CSE-Hemmer als auch andere lipidsenkende Pharmaka hatten keinen signifikanten Einfluss auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Koronarstenosen.

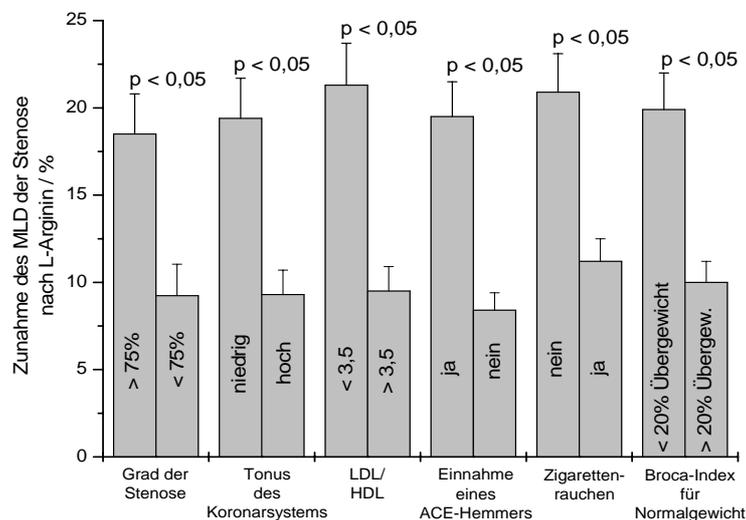


Abb. 19 Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen

3.3.5 Synergie verschiedener Einfluss nehmender Faktoren auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen

Die unter 3.3.1 bis 3.3.4 dargestellten Befunde zeigen, dass es verschiedene Einzelfaktoren gibt, die bei isolierter Betrachtung die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen zu beeinflussen scheinen. Die Tabelle 16 zeigt noch einmal eine Übersicht dieser Faktoren.

Tabelle 21: Einzelfaktoren, die die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen beeinflussen

		Mittelwert ±SE		Mittelwert ±SE	sign.
Stenosegrad	> 75 %	9,2 ± 1,8	< 75%	18,5 ± 2,3	< 0,05
Koronartonus	hoch	9,3 ± 1,4	niedrig	19,4 ± 2,3	< 0,05
LDL/HDL	> 3,5	9,5 ± 1,4	< 3,5	21,3 ± 2,4	< 0,05
Übergewicht	>20%	8,4 ± 1,0	< 20%	19,5 ± 2,0	< 0,05
Rauchen	ja	11,2 ± 1,3	nein	20,9 ± 2,2	< 0,05
ACE-Hemmer	nein	10,0 ± 1,2	ja	19,9 ± 2,1	< 0,05

Um nun zu überprüfen, inwieweit die koronaren Reaktionen von additiven Effekten bzw. Wechselwirkungen der einzelnen - scheinbar Einfluss nehmenden - Faktoren abhängig sind, wurde eine univariate, mehrfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

Bei diesem Verfahren stellte sich heraus, dass unter Berücksichtigung aller oben aufgeführten relevanten Parameter lediglich die Einnahme von ACE-Hemmern in Kombination mit einem niedrigen - also günstigen - Lipoproteinquotienten Einfluss auf die Gefäßreaktionen in den stenosierten Segmenten hat. Die Befunde der Varianzanalyse bestätigen also zum einen den signifikanten Einfluss auf die L-Arginin-induzierte Dilatationskapazität stenosierter Koronarsegmente von ACE-Hemmern und günstigen Lipoproteinquotienten. Zum anderen kamen die signifikanten Interaktionsmechanismen dieser beiden Faktoren zum Vorschein. So führten die additiven Effekte dieser beiden Faktoren dazu, dass die Koronarstenosen der Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen und einen Lipoproteinquotienten < 3,5 aufwiesen, um 24,7 ± 2,1% dilatierten. Die Patientengruppen, denen mindestens einer dieser beiden Faktoren fehlte, zeigten eine signifikant niedrigere L-Arginin-vermittelte Dilatation in

den Stenosen ($p < 0,05$). So dilatierten die Koronarstenosen der Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer therapiert wurden und darüber hinaus einen ungünstigen Lipoproteinquotienten aufwiesen, lediglich um $9,0 \pm 1,2\%$. Unter der Therapie eines ACE-Hemmers in Verbindung mit einem LDL/HDL-Quotienten $> 3,5$ dilatierten die Stenosen um $10,0 \pm 1,3\%$. Ein günstiger Lipoproteinquotient mit fehlender Einnahme eines ACE-Hemmers führte im entsprechenden Kollektiv ebenfalls nur zu einer Zunahme des MLD um $11,3 \pm 1,4\%$.

Tabelle 22: Additive Effekte von ACE-Hemmern und günstigen Lipoproteinquotienten auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen

	Mittelwert \pm SE	sign.
LPQ $> 3,5$ / kein ACE-Hemmer	$9,0 \pm 1,2$	n.s.
LPQ $> 3,5$ / mit ACE-Hemmer	$10,0 \pm 1,3$	
LPQ $< 3,5$ / kein ACE-Hemmer	$11,3 \pm 1,4$	
LPQ $< 3,5$ / mit ACE-Hemmer	$24,7 \pm 2,1$	$p < 0,05$

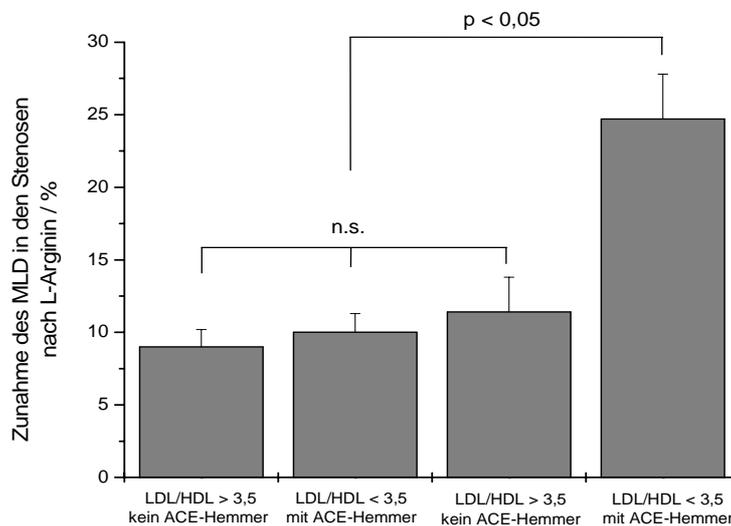


Abb. 20 Additive Effekte von ACE-Hemmern und günstigen Lipoproteinquotienten auf die L-Arginin-vermittelten Gefäßreaktionen der Stenosen

4. Diskussion

Im nun folgenden vierten Abschnitt soll zunächst einleitend ein Überblick über die funktionellen Merkmale der koronaren Strombahn unter physiologischen und pathologischen Bedingungen gegeben werden. Die sich daraus ergebenden Überlegungen und Fragestellungen für die vorliegende Studie werden danach nochmals kurz formuliert, bevor anschließend die erhobenen zentralen Befunde im Kontext des entsprechenden gegenwärtigen Kenntnisstandes erörtert und diskutiert werden.

4.1 Physiologie und Pathophysiologie der koronaren Strombahn

Die Perfusion des Herzmuskels unterliegt grundsätzlich einer Autoregulation. Ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf - beispielsweise bedingt durch körperliche Belastung bzw. Sympathikusaktivierung - geht mit einer Steigerung des koronararteriellen Blutflusses einher. Beim Gesunden wird der Gefäßwiderstand und damit der Blutfluss hauptsächlich durch die koronare Mikrostrombahn, den Widerstandsgefäßen mit einem Durchmesser $< 300\mu\text{m}$, reguliert. Unter Bedingungen des erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarfs wird die Dilatation der koronaren Widerstandsgefäße dann in erster Linie durch das vom Endothel gebildete Stickstoffmonoxid (NO) vermittelt (BASSENGE 1988, QUYYUMI 1995). Zunächst führen die Reize der Sympathikusstimulation direkt zu einer endothelabhängigen Zunahme des Koronarlumens (BRITTEN 1998); gleichzeitig kommt es durch den erhöhten Blutfluss und der damit verbundenen mechanischen Reizung des Endothels auch zu einer Erweiterung der großen epikardialen Leitungsgefäße. Diese so genannte flussabhängige Dilatation hält die mechanischen Scherkräfte an der Endotheloberfläche aufrecht und ist somit zentraler Bestandteil der Autoregulation des koronaren Blutflusses.

Entscheidende Stellgröße für die Koronarperfusion sind also die Widerstandsgefäße, die mittels ihrer Vasomotorik zu einer bedarfsgerechten Anpassung ihres Gesamtlumens fähig und somit für die so genannte Koronarreserve verantwortlich sind. Die epikardialen Leitungsgefäße bzw. die koronare Makrostrombahn - darunter werden die Gefäße mit einem Durchmesser $> 500\mu\text{m}$ verstanden - sorgen nun durch ihre Blut zuführende Funktion für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Perfusion in der Mikrostrombahn. So ist die koronare

Strombahn durch ihr Adaptationspotential in der Lage, den Blutfluss bei Bedarf um das Drei- bis Fünffache zu steigern (STRAUER 1987, CRUICKSHANK 1992).

Unter den pathomorphologischen und funktionellen Veränderungen einer koronaren Herzkrankheit kann es zur Entkopplung dieser autoregulatorischen Mechanismen kommen. Hämodynamisch relevante Stenosen in den epikardialen Leitungsgefäßen verursachen so etwa ein Druckgefälle, so dass die Perfusion distal einer Stenose unter Bedingungen eines erhöhten Sauerstoffbedarfs nicht ausreichen kann, um die Mikrostrombahn und die besonders empfindlichen subendokardialen Myokardregionen ausreichend zu versorgen (BROWN 1984). Verschiedene Faktoren, wie beispielsweise eine hohe Vor- und Nachlast, linksventrikuläre Hypertrophie, erhöhte Herzfrequenz unter psychischer oder physischer Belastung sowie ein ausgeschöpftes Adaptationspotential der Leitungsgefäße können dann die myokardiale Perfusion dramatisch verschlechtern (SIMONETTI 1989, CRUICKSHANK 1992, VASSALLI 1995). Klinisch präsentiert sich das typische Bild der Angina pectoris.

Neben den morphologischen Veränderungen im Koronarsystem führen auch funktionelle Störungen des Endothels und die damit verbundenen Einschränkungen der beschriebenen Regulationsmechanismen zu einem bedeutenden Verlust der Koronarreserve und spielen somit eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der koronaren Herzkrankheit.

Diesen komplexen pathogenetischen Verknüpfungen zwischen morphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen der koronaren Strombahn sollte auch in der vorliegenden Studie Rechnung getragen werden. Dabei wurde zunächst erfasst, ob und in welchem Ausmaß es möglich ist, durch die intrakoronare Applikation von L-Arginin - welches als Substrat der endothelialen NO-Synthase dient - eine endothelvermittelte vaskuläre Reaktion auszulösen. Um die vermuteten vasomotorischen und hämodynamischen Effekte von L-Arginin quantifizierend vergleichen zu können, wurden anschließend die entsprechenden vasomotorischen und hämodynamischen Reaktionen der verschiedenen Koronarsegmente auf exogenes, in Form von ISDN zugeführtes NO untersucht. Weiterhin sollte geklärt werden, ob Unterschiede in den NO-vermittelten vaskulären Reaktionen zwischen Koronarstenosen und angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten existieren. Ebenfalls wurde untersucht, inwieweit die Morphologie bzw. der Grad der Stenosierung eines Koronarsegments das Ausmaß der NO-vermittelten vasomotorischen und hämodynamischen Reaktionen beeinflusst. Schließlich sollte ermittelt werden, ob die L-Arginin- bzw. ISDN-

vermittelten Reaktionen in den Koronarstenosen von bestimmten messbaren Faktoren, wie Alter, Geschlecht, kardiovaskuläres Risikofaktorenprofil und die Einnahme spezifischer Pharmaka, abhängig sein können.

4.2 Charakteristika des Patientenkollektivs

Sowohl bei der Patientenrekrutierung (vgl. 2.2.2) als auch durch ein entsprechend selektives Vorgehen bei der Auswertung des erhobenen Datenmaterials sollte eine gewisse Homogenität im Kollektiv hinsichtlich des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit erreicht werden. Instabile Angina pectoris, frischer Myokardinfarkt und eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (EF < 40%) waren ebenso Ausschlusskriterien wie Hauptstammstenosen und koronare 3-Gefäßerkrankungen, bei denen mehr als eine höhergradige Stenose (> 50%) vorlag.

Da das Spektrum der kardiovaskulären Risiken einerseits die Entstehung von morphologischen Gefäßwandveränderungen begünstigt und andererseits auch für Störungen der funktionellen Integrität des Koronarsystems verantwortlich sein kann (ROSS 1986, ZEIHNER 1994, SICA 2000), wurden - abgesehen vom Diabetes mellitus Typ I wie Typ II - die klassischen Risikofaktoren bei der Patientenrekrutierung geduldet und hinsichtlich ihres Einflusses auf die vaskulären Reaktionen auf endogenes bzw. exogenes NO untersucht (vgl. 2.2.2). Der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf die NO-vermittelten Reaktionen der Koronarstenosen wird weiter unten detailliert erörtert.

Hinsichtlich der Altersverteilung im Patientenkollektiv wurde mit einem mittleren Alter von 61 ± 11 Jahren ebenfalls eine homogene Gruppe untersucht (vgl. 3.1.1). Bei dieser geringen Streuung ließen sich erwartungsgemäß keine altersabhängigen Unterschiede in den vaskulären Reaktionen auf endogenes bzw. exogenes NO beobachten (CHAUHAN 1996). Ähnliches gilt auch für die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Kollektiv. Vergleichbar mit Befunden aus der Literatur konnte bei bestehender koronarer Herzkrankheit bzw. Koronarstenosen kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied im Gefäßdiameter der angiographisch unauffälligen Gefäßabschnitte beobachtet werden (DODGE 1992). Ebenso ließen sich hinsichtlich der vaskulären Reaktionen der Koronarstenosen auf L-Arginin und ISDN keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachweisen.

4.3 Wirkung organischer Nitrate auf Koronarstenosen

Mittlerweile sind Pharmakokinetik und -dynamik der organischen Nitrate im Gefäßsystem des menschlichen Organismus gut verstanden. Daher wurden die vaskulären Reaktionen auf ISDN in erster Linie herangezogen, um die im Rahmen des Versuchsablaufs vorausgegangenen vaskulären Reaktionen auf L-Arginin hinsichtlich ihrer vasomotorischen und hämodynamischen Effekte einer vergleichbaren Referenz quantifizierend gegenüberstellen zu können.

Erwartungsgemäß konnte gezeigt werden, dass die intrakoronare Applikation von organischen Nitraten in Form von ISDN zu einer dosisabhängigen Dilatation der Koronarstenosen führt. Bereits bei der Gabe von 0,1 mg ISDN war eine signifikante Zunahme des MLD von $13,2 \pm 3,1\%$ zu verzeichnen. Bei der Maximaldosis von 1,0 mg kam es immerhin zu einer prozentualen Zunahme des MLD von $46,5 \pm 7,2\%$ (vgl. 3.2.1).

Seit Jahrzehnten werden Anstrengungen unternommen, die hämodynamische Situation in den epikardialen Leitungsgefäßen bei Vorhandensein von arthereosklerotischen Plaques pharmakotherapeutisch zu verbessern bzw. entsprechend relevante Stenosen interventionell zu beseitigen.

Zentrale Rolle in der Pharmakotherapie spielen dabei die organischen Nitrate, die ihrerseits auf eine lange Geschichte zurückblicken können. Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts wurden sie als Homöopathikum gegen Kopfschmerzen eingesetzt. Ihre antianginöse Wirkung erkannte man erstmals im Jahre 1867. In den fünfziger und sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurden dann die antianginösen bzw. antiischämischen Mechanismen der Nitrate nach und nach aufgedeckt (LICHTLEN 1989).

Mittlerweile sind die verschiedenen pharmakodynamischen Mechanismen der organischen Nitrate wie beispielsweise „venöses pooling“, Koronardilatation und Reduktion der systolischen linksventrikulären Wandspannung, die gemeinsam zur Reduktion und zur Verbesserung des myokardialen Sauerstoffbedarfs beitragen, bekannt und größtenteils verstanden (FÜLGRAF 1997).

Zentraler Mediator bei den Wirkungsmechanismen der organischen Nitrate ist das Stickstoffmonoxid (NO). NO, welches bekanntlich auch unter physiologischen Bedingungen in Endothelzellen synthetisiert wird und der Autoregulation der Koronarperfusion dient, wurde Anfang der neunziger Jahre - vor seiner endgültigen Identifikation - phänomenologisch noch als „Endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) bezeichnet (BASSENGE 1990). Der vasodilatierende Effekt von NO erklärt sich aufgrund seiner aktivierenden Wirkung auf die Guanylatcyclyase der glattmuskulären Zellen der Gefäßwand und der daraus resultierenden Bildung von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP). Unter Aktivierung cGMP-abhängiger Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung von Ca^{2+} -Transport-ATPasen im Sarkolemm und sarkoplasmatischen Retikulum die freie intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration senken, kommt es schließlich zu einer Relaxation des glattmuskulären Systems der Gefäßwand (FEELISCH 1987, ESTLER 1994, DENDORFER 1996).

Zahlreiche Studien der letzten zwei bis drei Jahrzehnte konnten wie auch die vorliegende Untersuchung deutlich den gefäßerweiternden Effekt von organischen Nitraten im Koronarsystem aufzeigen (BROWN 1981, BADGER 1985, LICHTLEN 1989, HOSHIO 1991, COUGHLAN 1993, TOUSOULIS 1994). Unter klinischen Gesichtspunkten ist natürlich die Wirkung der organischen Nitrate in arteriosklerotisch veränderten bzw. stenosierten Koronargefäßen von besonderem Interesse. Lange Zeit bestand die Lehrmeinung, dass aufgrund ausgeprägter Gefäßwanddegenerationen und des damit einhergehenden Untergangs der glattmuskulären Strukturen in Koronarstenosen ein vasodilatatorischer Effekt von Nitraten nicht oder nur in äußerst geringem Ausmaß möglich sei (ESTLER 1994). Die oben angeführten wie auch die vorliegende Untersuchung können diese Vorstellung eindeutig widerlegen. Die Angaben hinsichtlich des quantitativen Ausmaßes der Reaktion der Koronarstenosen auf Nitrate unterliegen allerdings einer beträchtlichen Streuung. TOUSOULIS (1991) beschreibt beispielsweise eine mittlere Zunahme des Durchmessers der Koronarstenosen nach intrakoronarer Applikation von ISDN mit $19 \pm 2,8\%$; BADGER (1985) gibt eine Zunahme von $51 \pm 6,3\%$ nach ISDN sublingual an. Bei den eigenen Untersuchungen dilatierten die Koronarstenosen nach der Maximaldosis von 1,0 mg ISDN intrakoronar im Durchschnitt auf $46 \pm 7,2\%$ (vgl. 3.2.1).

Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, wie es trotz arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen in den Stenosen doch zu offensichtlich ausgeprägten Reaktionen auf organische Nitrate kommen kann. Bei der quantitativen Koronaranalyse des

angiographischen Bildmaterials geht man idealisierend von einer zirkulären Stenosierung des entsprechenden Koronarsegments aus. In Wirklichkeit handelt es sich bei den atheromatösen Veränderungen allerdings meist um exzentrisch lokalisierte Läsionen, wobei das Lumen der Stenose noch von einem ausreichend großen "Bogen", bestehend aus intakter Gefäßwand, umgeben wird. Dieser Bogen scheint letztlich funktionell für die verbleibende Vasomotorik der stenosierten Koronarsegmente verantwortlich zu sein (BROWN 1984, BADGER 1985).

Ein interessanter Zusammenhang, welchen bereits die oben angeführten Autoren beschreiben konnten, zeigt sich auch in der vorliegenden Studie: Je höhergradig die Stenosierung des Koronarsegments, desto ausgeprägter die vaskuläre Reaktion auf die zugeführten Nitrate. Eine befriedigende Erklärung für dieses Phänomen bleibt die gesichtete Literatur leider schuldig. BROWN (1984) vermutet bisher unbekannte pharmakodynamische Abläufe im veränderten glattmuskulären System der Koronarstenosen. Plausibler scheinen Erklärungen, die für das Phänomen den koronaren Gefäßtonus bzw. den Grad der Ausschöpfung der Autoregulationsmechanismen der betroffenen Koronarien verantwortlich machen. Auf die Zusammenhänge zwischen NO-vermittelten vaskulären Reaktionen und dem Tonus des Koronarsystems soll im Abschnitt 4.6 genauer eingegangen werden.

4.4 Wirkung organischer Nitrate auf den poststenotischen Blutfluss

Unter klinischen Gesichtspunkten ist natürlich von besonderem Interesse, ob die Reaktionen der Koronarstenosen auf organische Nitrate tatsächlich auch zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses beitragen und somit zu einer Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung führen können.

Die Befunde der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass es auch hinsichtlich des poststenotischen Blutflusses zu einer dosisabhängigen Zunahme kommt, die allerdings erst nach den Dosierungen von 0,3 mg und 1,0 mg ISDN mit $42 \pm 8,5\%$, bzw. $47,3 \pm 11\%$ signifikant ausfällt.

Die weniger zahlreichen Studien zur Kinetik des koronaren Blutflusses postulieren, dass exogen, in Form von Nitraten zugeführtes NO lediglich an den epikardialen Leitungsgefäßen und größeren Arteriolen seine gefäßrelaxierende Wirkung entfalten kann; das Bett der

koronaren Mikrozirkulation - insbesondere Gefäße mit einem Durchmesser $< 200\mu\text{m}$ - bleibt demnach von exogenem NO unbeeinflusst (SCHÄCHINGER 1998, KARL 2000). Diese vermuteten gefäßspezifischen oder in Anbetracht der Befunde der vorliegenden Studie besser stenosespezifischen Wirkungen der Nitrate wirken sich natürlich dadurch auch insgesamt günstig auf die Myokardperfusion aus: Unter einer Nitrotherapie kommt es somit, entsprechend den Vorstellungen der selektiven Wirkung der Nitrate auf die Makrostrombahn, nicht zu den Folgen eines Steal-Phänomens in den poststenotischen Myokardarealen.

Ohnehin geht man heute davon aus, dass es bei hämodynamisch wirksamen Stenosen und entsprechend eingeschränkter poststenotischer Blutversorgung im Rahmen der zunehmenden Ausschöpfung der koronaren Flussreserve zu einer ausgeprägten metabolisch bedingten Vasodilatation in der nachgeschalteten Mikrostrombahn kommt (UREN 1994). Dementsprechend kann das Aufweiten einer Stenose - medikamentös oder interventionell - und die damit verbundene Reduktion des Druckgradienten über der Stenose zu einer Verbesserung der Regulationsmechanismen der koronaren Mikrozirkulation führen (KELM 2001).

4.5 Wirkung von L-Arginin auf Koronarstenosen und den poststenotischen Blutfluss

Auf die funktionelle Bedeutung des Endothels hinsichtlich der Koronarperfusion wurde bereits hingewiesen. Nachdem man erkannte, dass das Endothel nicht nur eine mechanische Barriere zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand darstellt, stieg stetig das wissenschaftliche Interesse an den Aufgaben und Funktionen des Endothels. Mittlerweile wird es als ein disseminiertes Organ bezeichnet, welches durch zahlreiche autokrine und parakrine Systeme die vaskulären Regulationsmechanismen steuert. Als Beispiel seien hier das Renin-Angiotensin- und das Kallikrein-Kininsystem, der Metabolismus von natriuretischen Peptiden, Katecholaminen und schließlich der des Stickstoffmonoxids (NO) genannt (KELM 1996, BRITTEN 1998, TOBOREK 1999).

Erst zu Beginn der neunziger Jahre gelang es, den Stoffwechselweg, der enzymatisch aus L-Arginin in der Endothelzelle unter Verwendung der NO-Synthase zur Bildung von NO führt, zu beschreiben (IGNARRO 1990, MONGADA 1993, KELM 1996, TADDEI 1996,

BOUCHER 1999, WALTER 2000). Unter physiologischen Bedingungen sind gegenwärtig zwei zentrale Mechanismen, die zur endothelialen NO-Freisetzung führen, bekannt:

- Über adrenerge endotheliale Rezeptoren kommt es auf direktem Wege zu einer gesteigerten NO-Freisetzung durch Katecholamine.
- Die unter Belastungsbedingungen auftretende Zunahme des koronararteriellen Blutflusses führt zu einer Steigerung der laminären Scherkräfte an der Endotheloberfläche, wodurch es zu einer Stimulation der endothelialen NO-Freisetzung kommt.

Der gefäßdilatierende Effekt entsteht primär durch das vom Endothel nach abluminal abgegebene NO, welches auf diesem Wege über das zyklische Guanosinmonophosphat das glattmuskuläre System der koronararteriellen Leitungs- und Widerstandsgefäße relaxiert und so für eine bedarfsangepasste Perfusion in der koronaren Endstrombahn sorgen kann (ZEIHER 1998, ZEIHER 1995, NIEBAUER 1996, SCHÄCHINGER 1996, BRITTEN 1998, GOODHART 1998).

Vor dem Hintergrund dieser Kenntnisse über die Physiologie des Endothels bzw. der koronaren Vasomotorik wurden in der Vergangenheit zahlreiche, meist experimentelle Studien durchgeführt, um das Verständnis für die Bedeutung des Endothels hinsichtlich der Pathophysiologie der Myokardischämie und den sich daraus ergebenden Optionen für eine entsprechende Therapie zu vertiefen.

Die verschiedenen Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass der endothelialen NO-Freisetzung sowohl unter physiologischen und insbesondere unter den pathophysiologischen Bedingungen einer koronaren Herzkrankheit bzw. Koronarstenose eine zentrale Bedeutung in der Regulation der Koronarperfusion zukommt. Die Hemmung der endothelialen NO-Synthese durch stereospezifische Inhibitoren wie beispielsweise N^G-Monomethyl-L-Arginin (L-NMMA) oder N^G-Nitro-L-Argininmethylester (L-NAME) führt bereits bei angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten zu einer Reduktion der belastungsinduzierten Steigerung des koronaren Blutflusses (KELM 1996, GOODHART 1998). Bei arteriosklerotisch veränderten Koronararterien bzw. Koronarstenosen konnte gezeigt werden, dass die Applikation der entsprechenden Inhibitoren der endothelialen NO-Synthese sogar zu einer Zunahme des

Stenosegrades und somit zu einer dramatischen Einschränkung des poststenotischen Blutflusses führen kann (TOUSOULIS 1997).

Andere Studien befassten sich mit den Möglichkeiten einer Steigerung der endothelialen NO-Freisetzung unter den pathologischen Bedingungen der koronaren Herzkrankheit. Die entsprechenden Befunde können folgendermaßen zusammengefasst werden: Bei Koronarsklerose oder Anwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren kommt es durch Stimulation der endothelialen NO-Freisetzung - beispielsweise mittels Acetylcholin - bei gleichzeitiger Substitution von L-Arginin zu einer Dilatation sowohl der epikardialen Leitungsgefäße als auch des koronaren Widerstandssystems mit entsprechend verbesserter myokardialer Sauerstoffversorgung. Bei Fehlen von koronarer Herzkrankheit und Risikofaktoren ist die koronare Vasomotorik offensichtlich nicht zu beeinflussen - eine L-Arginin-vermittelte, endothelabhängige, vaskuläre Reaktion ist hier nicht zu beobachten (EGASHIRA 1996, CHAUHAN 1996, QUYYUMI 1997).

Angesichts der Tatsache, dass die Substitution von L-Arginin offensichtlich einen Einfluss auf die Vasomotorik erkrankter Koronararterien nehmen kann, scheint es von besonderem Interesse zu sein, inwieweit L-Arginin einen Einfluss auf hämodynamisch relevante Koronarstenosen nehmen kann. So konnte TOUSOULIS (1997) erstmals zeigen, dass die intrakoronare Gabe von L-Arginin zu einer Erweiterung stenosierter Koronarsegmente führt. Auch die Befunde der vorliegenden Studie dokumentieren, dass in Koronarstenosen auch ohne vorausgehende exogene Stimulation der endothelialen NO-Freisetzung mittels spezifischer Stimulatoren durch die alleinige intrakoronare Gabe von L-Arginin eine signifikante Dilatation zu erreichen ist. So nahm der Durchmesser der hier analysierten Stenosen nach L-Arginin immerhin um $16,4 \pm 2,1\%$ zu. Dieser Wert entspricht in seiner Größenordnung etwa der entsprechenden Dilatation der Stenosen nach 0,1 mg ISDN ($13,2 \pm 3,1\%$) (vgl. 3.2.1).

Weiterhin konnte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass es nach L-Arginin intrakoronar - gleichermaßen wie nach der Applikation von organischen Nitraten - zu einer Zunahme des poststenotischen Blutflusses, und zwar um $24,3 \pm 5,1\%$ kommt (vgl. 3.2.4). Auch dieser Wert ist wieder vergleichbar mit der entsprechenden Flusszunahme nach 0,1 mg ISDN ($25,2 \pm 5,2\%$).

Ob die ermittelte Flusssteigerung nach der L-Arginin-Applikation durch eine isolierte Wirkung von L-Arginin auf die Koronarstenosen zu erklären ist oder möglicherweise zusätzlich durch Effekte von L-Arginin auf die koronare Mikrostrombahn verursacht wird, ist im Rahmen dieser Studie nicht zu klären. Ebenso unklar bleibt, ob die intrakoronare Infusion von 1,5 mmol L-Arginin über 10 Minuten insgesamt vergleichbare Effekte hervorruft wie die Gabe von 0,1 mg ISDN als Bolus. Die angiographiegestützte Vermessung der Stenosen nach 10-minütiger L-Arginin-Infusion ist lediglich eine Momentaufnahme und sagt nichts über die Kinetik von L-Arginin im Koronarsystem bzw. über die vasomotorischen Effekte während der Infusion aus. Weitere Messungen, die zusätzliche Aussagen über die vasomotorischen Reaktionen der Stenosen über die gesamte Zeitspanne der 10-minütigen L-Arginin-Gabe bzw. über das tatsächliche quantitative Ausmaß der Gefäßreaktionen liefern würden, sind aufgrund der zusätzlichen Strahlenbelastung für die Patienten aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

Die oben genannten Studien lassen sich schließlich dahingehend zusammenfassen, dass es bei arteriosklerotisch veränderten Koronararterien, aber auch bereits bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren entweder zur Dysfunktion des Endothels und damit zu einer reduzierten Synthese bzw. Freisetzung von NO kommen kann, oder dass unter pathologischen Bedingungen bestimmte Mechanismen das zur Verfügung stehende NO blockieren bzw. inaktivieren.

Experimentelle Befunde zeigen, dass die intrazelluläre Konzentration von L-Arginin ein Vielfaches über der halbmaximalen Sättigungskonstanten (K_m) der endothelialen NO-Synthase (eNOS) liegt. So konnten etwa intrazelluläre L-Arginin-Konzentrationen zwischen 100 $\mu\text{mol/l}$ und 800 $\mu\text{mol/l}$ bestimmt werden, wobei der K_m -Wert der eNOS lediglich bei 5 - 10 $\mu\text{mol/l}$ liegt (KELM 1996, HARRISON 1997). Dass es unter pathologischen Bedingungen dennoch nach Gabe von L-Arginin in Verbindung mit Stimulatoren der endogenen NO-Freisetzung zu Vasodilatationen kommt, wird in der Literatur als „Arginin-Paradox“ bezeichnet (KURZ 1997, SCHÄCHINGER 1998, SOLOMONSON 2003). Zur Erklärung dieses paradoxen Phänomens werden verschiedene Hypothesen herangezogen. So wird vermutet, dass es unter plaquebedingten hämodynamischen Störungen im Koronarsystem sowie bei Störungen des endothelialen Redoxgleichgewichts zu einer „up-Regulation“ der NO-Syntheserate kommt. Unter den Bedingungen einer gesteigerten NO-Syntheserate würde sich, nach den Vorstellungen der Autoren, ein erhöhtes Substratangebot positiv auf die Kinetik der endothelialen NO-Synthase auswirken (QUYYUMI 1997).

Verschiedene aktuellere, meist experimentelle Untersuchungen stützen die These, dass die Menge an intrazellulärem L-Arginin aufgrund von Zellkompartimentierungen gar nicht oder nur in begrenztem Maße der endothelialen NO-Synthese zur Verfügung steht. Entsprechende Modelle gehen davon aus, dass subzelluläre membranständige Kompartimente für die komplexen Mechanismen der endothelialen NO-Bereitstellung zuständig sind. Zu diesen Mechanismen gehört zunächst der transmembranäre Transport von L-Arginin mittels spezifischer Carrier (McDONALD 1997). Darüber hinaus sind in diesen subzellulären Fraktionen verschiedene Enzyme lokalisiert, die die Resynthese von L-Arginin aus L-Citrulin katalysieren. Den zentralen Bestandteil dieses Systems stellt schließlich die endotheliale NO-Synthese dar (SOLOMONSON 2003). Diese subzellulären Strukturen bilden also gemeinsam mit einem vom übrigen intrazellulären L-Arginin abzugrenzenden L-Arginin-Depot eine funktionelle Einheit zur endothelialen NO-Synthese. Dieses System greift nun unter Stimulation bzw. unter Belastungsbedingungen auf exogen zugeführtes L-Arginin zur bedarfsgerechten NO-Synthese zurück, wodurch das Phänomen des „Arginin-Paradox“ erklärt werden kann.

Ob intrakoronar appliziertes L-Arginin neben seiner Fähigkeit Koronarstenosen zu dilatieren auch in der Lage ist - so wie es in der Literatur beschrieben wird (CHAUHAN 1996, BRITTEN 1999) - regulierend in die funktionellen Störungen des Endothels einzugreifen und somit optimierend in die Autoregulationsmechanismen des koronaren Widerstandssystems zu wirken, können die Befunde der vorliegenden Untersuchung nicht klären. Denn ob die Zunahme des poststenotischen Blutflusses mit einer L-Arginin-induzierten, endothelvermittelten Abnahme des peripheren Widerstands im Koronarsystem assoziiert ist oder lediglich als Folge der dilatierten Stenosen bei maximal relaxiertem Widerstandssystem verstanden werden muss, bleibt offen. Bei allen bisher durchgeführten Studien wurde die gesteigerte L-Arginin-induzierte endotheliale NO-Freisetzung letztlich nur indirekt über die beobachteten Vasomotionen bzw. hämodynamischen Reaktionen im Koronarsystem bestimmt. Um die Regulationsmechanismen der koronaren Vasomotorik bzw. die komplexe Funktionsweise des Endothels noch besser verstehen zu können, müssen solche phänomenologisch hergestellten, kausalen Zusammenhänge in Zukunft sicherlich durch weitere Untersuchungen gestützt werden, die versuchen, die L-Arginin-vermittelten hämodynamischen Reaktionen des Koronarsystems auch direkt durch eine quantitative Bestimmung der endothelialen NO-Freisetzung zu charakterisieren.

4.6 Wirkung von NO in Abhängigkeit des Koronargefäßtonus

Die bisher durchgeführten klinischen Untersuchungen zur direkten Quantifizierung der endogenen NO-Freisetzung als bedeutende Komponente der Endothelfunktion sind sicherlich nicht zuletzt auch aufgrund methodischer Schwierigkeiten bei der Bestimmung von NO und seiner Metaboliten sehr rar. Dennoch bemühte man sich in den letzten Jahren zunehmend mit den zur Verfügung stehenden methodischen Möglichkeiten die Mechanismen der Autoregulation der Koronarperfusion nach und nach besser zu verstehen. So wurde erstmals Mitte der neunziger Jahre im Rahmen experimenteller Studien gezeigt, dass es bereits unter Ruhebedingungen zu einer kontinuierlichen endothelialen NO-Freisetzung kommt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde außerdem die Bedeutung von L-Arginin als Substrat der endogenen NO-Synthese herausgearbeitet. Im Tierexperiment kam es bereits unter basalen Bedingungen durch die Applikation von Arginin-Analoga zu einer Erhöhung des koronaren Perfusionsdruckes bzw. des koronararteriellen Widerstandes (KELM 1995).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Substitution von L-Arginin offensichtlich zu einer NO-vermittelten, morphologisch und hämodynamisch quantifizierbaren Reaktion im Koronarsystem führt, wodurch sich die Frage ergibt, von welchen endogenen oder exogenen Faktoren diese vaskulären Reaktionen abhängig sind bzw. beeinflusst sein können.

Der zentrale Befund, nämlich dass L-Arginin selektiv Koronarstenosen dilatiert, wirft verschiedene Überlegungen auf: Zunächst muss man also - wie unter 4.3 bereits erörtert - davon ausgehen, dass aufgrund der exzentrischen Wandläsionen einer Stenose noch in ausreichendem Maße intakte endotheliale und glattmuskuläre Strukturen vorhanden sind, um eine L-Arginin-induzierte bzw. endothelabhängige Dilatation zu erreichen. Auch die Tatsache, dass eine positive Korrelation zwischen Stenosegrad und Ausmaß der L-Arginin-induzierten Reaktion in den Stenosen besteht, stützt die Vorstellung eines intakten Gefäßwandabschnitts im stenosierten Koronarsegment. Demnach muss es bei höhergradigen Stenosen das Volumen des arteriosklerotischen Plaques sein, welches den Stenosegrad ausmacht, und nicht die Fläche der Gefäßwandläsion (BROWN 1981, BROWN 1984).

Die angestellten Überlegungen zeigen, dass den offensichtlich funktionstüchtigen Gefäßwandabschnitten der Koronarstenosen eine ebenso wichtige funktionelle Bedeutung zukommt wie den angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten. Die entscheidende

Komponente, welche zum Verständnis für die NO-vermittelten Reaktionen des Koronarsystems beiträgt, ist die Variabilität des basalen Gefäßwandtonus. So konnten in der Vergangenheit verschiedene Autoren die positive Korrelation zwischen Koronarlumen und vaskulärer Reaktion nach Substitution organischer Nitrate zeigen (BADGER 1985, TOUSOULIS 1991, CRUICKSHANK 1992, HAAGER 1999). Das heißt, je enger ein Koronarsegment, desto ausgeprägter die Reaktion auf die zugeführten Vasodilatoren. In Anlehnung daran sind die Befunde der vorliegenden Untersuchung dahingehend zu werten, dass exogenes, in Form von ISDN, wie endogen aus L-Arginin synthetisiertes NO zu einer Reduktion des Gefäßtonus in den stenosierten Koronarsegmenten führt, was dann letztlich eine messbare Erweiterung der Stenosen zur Folge hat.

Doch wie kann nun das Phänomen der selektiven Wirkung von endogenem wie exogenem NO auf Koronarstenosen erklärt werden? Die Befunde der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass es nach der Gabe von L-Arginin in den Koronarstenosen zu einer Zunahme des Gefäßdiameters von $16,4 \pm 2,1\%$ kommt, während im herangezogenen Referenzgefäß nur eine Erweiterung von $4,2 \pm 0,8\%$ bestimmt wurde (vgl. 3.2.3). Ähnliche Differenzen ergaben sich auch nach der Applikation von ISDN. So dilatierten die Stenosen beispielsweise nach 1,0 mg ISDN um $46,5 \pm 7,7\%$, die Referenzgefäße nach dieser Dosierung lediglich um $16,0 \pm 2,5\%$.

Die bisherigen Kenntnisse zur Physiologie bzw. Pathophysiologie der Endothelfunktion können das Phänomen dieser selektiven Wirkung von NO auf Koronarstenosen zumindest größtenteils erklären. Es ist bekannt, dass für die koronare Vasomotorik nicht allein die Rate des freigesetzten NO verantwortlich ist, sondern dass für die endotheliale Tonusregulation eine Reihe von Substanzen wie etwa Prostazyklin, endothelialer hyperpolarisierender Faktor, Endothelin und Katecholamine von Bedeutung sind. Im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion kommt es häufig zu einem Ungleichgewicht dieser teils vasodilatierend, teils vasokonstringierend wirksamen Substanzen (LUSCHER 1990). So können beispielsweise Katecholamine, welche einerseits die endotheliale NO-Freisetzung stimulieren, andererseits aber auch an glattmuskulären Rezeptoren der Gefäßwand vasokonstriktorisch wirken, auf diesem Wege bei endothelialen Funktionsstörungen zu einer so genannten „paradoxen Vasokonstriktion“ führen (HOSHIO 1991, ZEIHNER 1995, BRITTEN 1999, SICA 2000). Es ist durchaus denkbar, dass gerade arteriosklerotisch veränderte bzw. stenosierte Koronarsegmente von solchen paradoxen Vasokonstriktionen vorwiegend betroffen sind,

weshalb entsprechende Gefäßsegmente besonders von exogen zugeführtem NO bzw. von einem Überangebot des Substrats der endogenen NO-Synthese profitieren. Die im Fall der vorliegenden Untersuchung eingeschränkte Reaktion der angiographisch unauffälligen Koronarsegmente auf exogenes bzw. endogenes NO könnte folgendermaßen erklärt werden: Bei Vorliegen von mittel- bis höhergradigen Koronarstenosen ist davon auszugehen, dass auch das übrige Koronarsystem von den pathologischen Prozessen der Gefäßerkrankung betroffen ist und es daher zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Perfusion der koronaren Mikrostrombahn zu einer beinahe vollkommenen Ausschöpfung der autoregulatorischen, endothelvermittelten Koronarreserve kommen muss.

Die funktionelle Verknüpfung zwischen L-Arginin-induzierter Vasodilatation in den Koronarstenosen und dem basalen Tonus des übrigen Koronarsystems lässt sich auch an einem weiteren Phänomen, welches bei der Datenanalyse der vorliegenden Studie aufgefallen ist, nachvollziehen. Die vaskulären Reaktionen auf ISDN im analysierten Referenzgefäß unterlagen einer großen Streuung. Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der vaskulären Reaktionen im Referenzgefäß auf 1,0 mg ISDN und den L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Stenosen, und zwar im Sinne einer exponentiellen Abnahme (vgl. 3.3.1). Nach Zerteilung des Kollektivs unter Verwendung des Mittelwerts in jeweils eine Gruppe mit stark bzw. schwach ausgeprägter Reaktion auf 1,0 mg ISDN im Referenzgefäß war die entsprechende Differenz signifikant ausgeprägt, und zwar mit einer Zunahme der Gefäßdiameter von $19,4 \pm 2,3\%$ gegenüber $9,3 \pm 1,4\%$.

ISDN in Form einer intrakoronaren Dosierung von 1,0 mg stellt hinsichtlich des glattmuskulären Systems der epikardialen Leitungsgefäße einen maximalen Stimulus zur Gefäßrelaxation dar. Folglich bedeutet eine ausgeprägte Reaktion angiographisch unauffälliger Koronarsegmente auf 1,0 mg ISDN einen hohen, eine gering ausfallende Reaktion einen niedrigen Tonus der epikardialen Leitungsgefäße (SCHÄCHINGER 1995).

In Anbetracht der oben dargestellten negativen Korrelation zwischen L-Arginin-vermittelter Dilatation in den Stenosen und dem Tonus der übrigen, angiographisch unauffälligen Koronarsegmente bedeutet dies, dass die L-Arginin-vermittelte Dilatation der Koronarstenosen dann besonders ausgeprägt ist, wenn der Tonus im übrigen epikardialen Gefäßsystem erniedrigt ausfällt. Auch hier liegt wieder die Vermutung nahe, dass in den angiographisch unauffälligen Koronarsegmenten das Potential der endothelabhängigen

Autoregulationsmechanismen des Koronarsystems zur Gewährleistung einer ausreichenden Perfusion ausgeschöpft ist, diese Gefäßabschnitte also auf zugeführtes exogenes NO nicht mehr reagieren. Im Gegensatz zu diesen funktionsfähigen - wenn auch hinsichtlich ihres Adaptationsvermögens limitierten - Koronarsegmenten wäre dann hinsichtlich der Stenosen zu hypothetisieren, dass hier die pathologischen Veränderungen bzw. endothelialen Funktionsstörungen soweit fortgeschritten sind, dass durch die Substitution von L-Arginin die Dysbalance in der Tonusregulation der Stenose durchbrochen werden kann.

Zu Befunden, die das angeführte Konzept zur koronaren Tonusregulation und zur Erklärung der L-Arginin-vermittelten Reaktion am Koronarsystem stützen, kamen SCHÄCHINGER und ZEIHNER bereits 1995. Die Autoren kamen einmal zu dem Ergebnis, dass es mittels der intrakoronaren Applikation von organischen Nitraten möglich ist, den koronaren Gefäßtonus zu bewerten. Darüber hinaus konnten sie zeigen, dass eine deutlich positive Korrelation zwischen den atherosklerotischen Wandveränderungen und dem basalen Koronartonus besteht. Das heißt, je ausgeprägter die Plaquelast in den Koronararterien, desto geringer die Reaktion auf die zugeführten Nitrate, also auch ein entsprechend niedriger Tonus im epikardialen System.

Aus den bisherigen Interpretationen der Befunde der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass die L-Arginin-induzierten Reaktionen in den Stenosen offensichtlich entscheidend von komplexen funktionellen Zusammenhängen im Koronarsystem abhängig sind, wie etwa den vasomotorischen Restfunktionen einer Koronarstenose oder dem Regulationsstatus der Koronarreserve. Angesichts der Tatsache, dass die intrakoronare Substitution von L-Arginin offensichtlich die endotheliale NO-Freisetzung in den Koronarstenosen aktiviert und somit zu einer entsprechenden Dilatation führt, gilt es - nicht zuletzt im Hinblick auf eventuelle therapeutische Optionen - mögliche Einfluss nehmende Faktoren auf die L-Arginin-vermittelten, endothelabhängigen Reaktionen aufzuspüren und entsprechend zu beleuchten.

4.7 Endogene NO-Freisetzung und arterielle Hypertonie

Da sich das Verständnis für die zentrale Bedeutung der Endothelfunktion in der Regulation der Koronarperfusion erst in den letzten Jahren entwickelt hat, sind auch die Untersuchungen, die sich mit den endothelabhängigen Funktionen in Koronarstenosen beschäftigen, noch recht

rar. Neben den zahlreichen Studien zur Physiologie der Endothelfunktion (ZEIHER 1995, SICA 2000) existieren mittlerweile auch einige empirische Kenntnisse über die pathophysiologischen bzw. pathogenetischen Zusammenhänge der gestörten Endothelfunktion. Untersucht wurden dabei natürlich unter anderem die Einflüsse der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (CHOBANIAN 1989, KELM 1996, BRITTEN 1999, BODE-BÖGER 2000).

Hinsichtlich der arteriellen Hypertonie weiß man, dass sie neben strukturellen Veränderungen auch mit funktionellen Störungen des Endothels assoziiert ist. In verschiedenen neueren Untersuchungen wird sogar die Hypothese geäußert, dass es im Rahmen der komplexen Pathomechanismen der Endothelfunktion zu einer Reduktion der kontinuierlichen basalen endothelialen NO-Freisetzung kommt und die daraus resultierende Erhöhung des Tonus des peripheren Widerstandssystems kausalpathogenetisch unter anderem für das Phänomen arterieller Hypertonus verantwortlich zu machen ist (TREASURE 1993, ALEXANDER 1995, TADDEI 1996, IYAMA 1996, KELM 1997). Da es sich bei den Patienten der vorliegenden Studie überwiegend um Hypertoniker handelt, kann auch hier lediglich vermutet werden, dass im Kollektiv möglicherweise hypertoniebedingte, endotheliale Funktionsstörungen vorliegen. Statistisch ließen sich jedenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Ausmaß der arteriellen Hypertonie und L-Arginin-induzierten, vaskulären Reaktionen aufzeigen (vgl. 3.3.3.1).

4.8 Endogene NO-Freisetzung und Hypercholesterinämie

Deutliche Zusammenhänge konnten hingegen zwischen den L-Arginin-induzierten, vaskulären Reaktionen der Koronarstenosen und einem anderen bedeutenden kardiovaskulären Risikofaktor, nämlich der Hypercholesterinämie, gefunden werden: Je niedriger die LDL-Fraktion im Serum desto ausgeprägter die L-Arginin-vermittelte Dilatation in den Stenosen. Darüber hinaus zeigten Patienten mit einem ungünstigen Lipoproteinquotienten $> 3,5$ mit $9,6 \pm 1,4\%$ eine signifikant schwächer ausgeprägte L-Arginin-vermittelte Zunahme der Gefäßdiameter in den Stenosen als die Patienten mit einem Quotienten $< 3,5$ und einer Zunahme des MLD von $21,4 \pm 2,4\%$ (vgl. 3.3.3.2). Auch hier decken sich teilweise die Beobachtungen mit den allerdings größtenteils experimentellen Befunden anderer Autoren, wonach erhöhte Serumcholesterinspiegel die Endothelfunktion

schädigen oder das endothelial freigesetzte NO inaktivieren können. In Tierversuchen, aber auch in ersten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass unter Hypercholesterinämie die NO-vermittelte Relaxation von epikardialen Leitungsgefäßen wie koronaren Widerstandsgefäßen bereits in einem frühen Stadium der Gefäßerkrankung - lange vor Auftreten sichtbarer athereosklerotischer Wandveränderungen - deutlich eingeschränkt sein kann (DREXLER 1991, COOKE 1992, SEILER 1993, ANDREWS 1997). In vitro-Untersuchungen an arteriosklerotisch veränderten Gefäßen zeigen paradoxerweise eine deutlich herabgesetzte Vasomotorik trotz erhöhtem NO-Spiegel (ZEIHER 1994). Andere Autoren konnten in späteren klinischen Studien zeigen, dass es unter Hypercholesterinämie nach Gabe von L-Arginin zu einer Verbesserung der endothelabhängigen Dilatation von sklerotisch veränderten, aber nicht stenosierten Koronarsegmenten kommt (SCHÄCHINGER 1997, TENTOLOURIS 1999).

Anders sind die Befunde der vorliegenden Untersuchung: Zwar lässt sich auch hier eine negative Korrelation zwischen L-Arginin-induzierter Vasodilatation in Koronarstenosen und LDL-Fraktion im Serum nachweisen, doch konnte gezeigt werden, dass es gerade die Stenosen sind, welche bei niedrigen LDL-Fractionen ausgeprägt auf L-Arginin reagieren.

Wie bereits unter 4.2 kurz angesprochen, existieren verschiedene Hypothesen, die versuchen, die offenbar komplexen Zusammenhänge von Hypercholesterinämie und Endothelfunktion verständlich zu machen. Als zentraler Pathomechanismus wird das gestörte endotheliale Redoxgleichgewicht zwischen NO und freien Sauerstoffradikalen gesehen. Gesichert ist, dass Cholesterol für eine gesteigerte Entstehung von Sauerstoffradikalen verantwortlich ist. Diese freien Radikale können nun einerseits zu einer direkten Inaktivierung des endothelialen NO und andererseits zu einer Oxidation von Low Density Lipoproteinen (LDL) führen. Die oxidierten Lipoproteine, so wird vermutet, können ihrerseits wiederum Signaltransduktionsprozesse an der endothelialen Zellmembran hemmen oder sogar die enzymatische NO-Synthese blockieren (RUBANYI 1986, SAKU 1995, STEINBERG 1997, EVERSON 2001). Darüber hinaus konnte experimentell gezeigt werden, dass eine medikamentöse Senkung des Serumcholesterins zu einer Reduktion der Sauerstoffradikalentstehung führt (OHARA 1993, EGASHIRA 1995, OHARA 1995, SAKU 1995, GOULD 1996). Am menschlichen Koronarsystem verbessert L-Arginin, wie bereits erörtert, die endothelabhängigen Vasomotionen (DREXLER 1991, SCHÄCHINGER 1997, TENTOLOURIS 1999).

Die vasoprotektiven Wirkungen von hohen HDL-Fraktionen im Serum sind seit über 10 Jahren bekannt. Über die Zusammenhänge zwischen den High Density Lipoproteinen (HDL) und deren Einfluss auf die vaskuläre bzw. endotheliale Funktion gibt es bislang keine empirischen Kenntnisse. Die Befunde der vorliegenden Untersuchung lassen unter Umständen - aufgrund der signifikant stärkeren L-Arginin-induzierten Reaktionen der Koronarstenosen bei Patienten mit einem günstigen Lipoproteinquotienten - einen entsprechenden Zusammenhang vermuten. Ob nun diese Signifikanz tatsächlich auch den erhöhten HDL-Konzentrationen zuzuschreiben ist oder lediglich als ein rechnerisches Phänomen aufgrund des niedrigen LDL-Wertes im Zähler des Quotienten zu sehen ist, bleibt letztlich offen und ist im Rahmen zukünftiger Untersuchungen zu klären.

Ein interessanter Aspekt, der sicherlich auch einer weiteren empirischen Abklärung bedarf, ist die Tatsache, dass in der vorliegenden Untersuchung übergewichtige Patienten eine signifikant schwächere Reaktion auf L-Arginin in den Koronarstenosen zeigten als normalgewichtige (vgl. 3.3.3.3). Ein Zusammenhang zwischen hohen LDL-Serumkonzentrationen und Übergewicht konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Obwohl bei keinem der untersuchten Patienten die Diagnose Diabetes mellitus bestand, ist unter Umständen davon auszugehen, dass bei älteren, übergewichtigen Patienten pathologische Blutzuckerprofile vorkommen können. Verschiedene Autoren befassen sich mit den pathogenetischen Zusammenhängen von Diabetes mellitus und endothelialer Dysfunktion, wobei die glykierten Proteine wiederum für die Entstehung von oxidativem Stress an der Gefäßwand verantwortlich gemacht werden (JOHNSTONE 1993, DZAU 2001). Auf eine weitere Erörterung der Zusammenhänge zwischen Endothelfunktion und Diabetes mellitus soll im Kontext dieser Studie nicht eingegangen werden.

4.9 Endogene NO-Freisetzung und ACE-Hemmer

Neben den oben aufgeführten kardiovaskulären Risiken wurde bei den durchgeführten Analysen auch die Wirkung von verschiedenen, als Dauermedikation eingenommenen Pharmaka auf die NO-induzierten Vasomotionen in den verschiedenen Koronarsegmenten untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass ACE-Hemmer einen signifikanten Einfluss auf die L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Koronarstenosen haben. So war bei den Patienten, die mit einem ACE-Hemmer therapiert wurden, nach der Gabe von L-Arginin eine

Zunahme des Diameters in den Stenosen von $19,5 \pm 2,1\%$ zu verzeichnen. Bei den Patienten, die keinen ACE-Hemmer in ihrer Dauermedikation hatten, betrug die Zunahme des MLD lediglich $10,0 \pm 1,2\%$ (vg. 3.3.4).

Mit wachsendem Interesse haben sich in den letzten fünf bis zehn Jahren zahlreiche Autoren mit den Zusammenhängen von Endothelfunktion und Angiotensin auseinandergesetzt und sind in ihren Studien zu entsprechenden Kenntnissen und Hypothesen gelangt. Die diesbezüglichen Untersuchungen zum Renin-Angiotensin-System zeigen, dass bei der Pathogenese einer Gefäßerkrankung bzw. endothelialer Funktionsstörung die entsprechenden Mechanismen auch hier größtenteils im Kontext des endothelialen Redoxgleichgewichts zu suchen sind. Angiotensin II spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von oxidativem Stress in der Gefäßwand. Es vermittelt über NADH/NADPH-Oxidasen die Bildung von freien Sauerstoffradikalen und führt somit zu den bereits oben geschilderten Folgen des oxidativen Stresses (SCHÄCHINGER 1998). Darüber hinaus fördert Angiotensin II aber noch andere pathophysiologische Prozesse. Es stimuliert die Freisetzung von Zytokinen und die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen, wodurch entzündliche Vorgänge in der Gefäßwand gefördert werden. Entzündliches Gewebe wiederum setzt unter anderem Angiotensin-converting-enzyme (ACE) frei, welches wiederum die Synthese von Angiotensin II stimuliert. Weiterhin ist Angiotensin II bekanntlich ein potenter Vasokonstriktor und direkter Mediator für die Proliferation glattmuskulärer Strukturen in der Gefäßwand. Es wird deutlich, dass Angiotensin II im Rahmen des geschilderten, positiven Feed-back-Mechanismus zu oxidativem Stress, entzündlichen und proliferativen Gefäßwandveränderungen führt und somit natürlich auch die funktionelle Integrität des Endothels schädigt (DZAU 2001).

Angesichts der geschilderten Zusammenhänge gibt es nun eine Reihe neuerer Untersuchungen, die die positiven Effekte von ACE-Hemmern auf die endotheliale Funktion herausstellen (FUJITA 1995, ANDERSON 1999, PRASAD 1999). Die Befunde der zitierten Autoren lassen sich insoweit zusammenfassen, als dass sich mit der Gabe von ACE-Hemmern die endothelvermittelte Flussregulation verbessern lässt. Dabei scheint neben der Hemmung der Angiotensin II-Entstehung auch der verminderte Abbau von Bradykinin von Bedeutung zu sein. Bradykinin ist ein Stimulator der endothelialen NO-Synthese. Letztlich ist aber noch nicht vollständig geklärt, über welchen der beiden Mechanismen (Angiotensin oder

Bradykinin) die Hauptwirkung der ACE-Hemmer auf die Endothelfunktion vermittelt wird (SUDHIR 1996, DZAU 2001).

In der vorliegenden Studie konnte erstmals der Einfluss von ACE-Hemmern auf die Endothelfunktion in Koronarstenosen gezeigt werden. Wie oben bereits dargestellt, dilatierten die Stenosen der Patienten, die regelmäßig einen ACE-Hemmer einnahmen, signifikant stärker nach L-Arginin als Stenosen von Patienten, die nicht regelmäßig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Auch hier liegt die Interpretation nahe, dass die endotheliale Restfunktion in stenosierten Koronarsegmenten einerseits durch Blockade der Angiotensin-vermittelten Pathomechanismen und andererseits durch eine Erhöhung des Substratangebotes der endothelialen NO-Synthese profitiert.

Die im Rahmen der TREND-Studie (MANCINI 1996) postulierte Hypothese, dass es sich bei den beobachteten Therapieerfolgen hinsichtlich der Endothelfunktion mit Quinapril - aufgrund seiner besonderen Gewebsaffinität - um einen substanzspezifischen Effekt handelt, konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Keiner der untersuchten Patienten wurde mit diesem ACE-Hemmer behandelt, so dass man bei den offensichtlich positiven Wirkungen der ACE-Hemmer durchaus von einem Klasseneffekt ausgehen kann (BRITTEN 1998, SCHÄCHINGER 1998).

4.10 Endogene NO-Freisetzung und Zigarettenkonsum

Neben hohen Serumcholesterinkonzentrationen und Angiotensin-converting-enzyme (ACE) bzw. Angiotensin II wird in der Literatur der Einfluss des Zigarettenrauchens auf die Endothelfunktion zum Teil kontrovers diskutiert. Diesbezüglich zeigte sich in der vorliegenden Studie bei Rauchern eine deutlich eingeschränkte Reaktion der Koronarstenosen auf L-Arginin im Vergleich zu Nichtrauchern. So nahm der Diameter der Koronarstenosen nach L-Arginin bei Nichtrauchern um $20,9 \pm 2,2\%$ zu, wohingegen die entsprechenden Gefäßsegmente bei Rauchern nur um $11,2 \pm 1,3\%$ dilatierten (vgl. 3.3.3.4).

Verschiedene Autoren formulierten aufgrund ihrer experimentellen Befunde die Hypothese, dass Zigarettenrauchen - vermutlich wiederum durch oxidativen Stress vermittelte Störungen des endothelialen Redoxgleichgewichts - zu einer verminderten endothelabhängigen

Vasodilatation führt (CELERMAJER 1993, HEITZER 1996). Andere Autoren konnten dagegen in ihren Untersuchungen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und Endothelfunktion nachweisen (JACOBS 1993, TENTOLOURIS 2000).

4.11 Multifaktorielle Genese der endothelialen Dysfunktion

Den bisherigen Ausführungen ist zu entnehmen, dass es sicherlich nicht zuletzt auch aus methodischen Gründen problematisch ist, bei den komplexen Zusammenhängen der Genese einer koronaren Erkrankung bzw. endothelialen Funktionsstörung einzelne Faktoren isoliert zu betrachten und sie aufgrund ihrer statistischen Signifikanz in den Vordergrund zu stellen. Dementsprechend zeigte sich im vorliegenden Fall, dass bei der im Rahmen der statistischen Auswertung durchgeführten univarianten, multifaktoriellen Varianzanalyse offenbar zwei Faktoren existieren, die die L-Arginin-vermittelten vaskulären Reaktionen in den Koronarstenosen maßgeblich beeinflussen. So ist es das Nebeneinander von günstigen Lipoproteinquotienten und der Einnahme eines ACE-Hemmers, welches trotz des relativ kleinen Patientenkollektivs ($n = 23$) den selektiven Kriterien eines solchen statistischen Verfahrens Stand hält und in Anlehnung an die gesichtete Literatur mit hoher Wahrscheinlichkeit bedeutenden Einfluss auf die Endothelfunktion auch in arteriosklerotisch veränderten Koronarsegmenten bzw. -stenosen hat (vgl. 3.3.5).

Sicherlich ist die Entstehung einer endothelialen Funktionsstörung nicht nur bifaktorieller, sondern multifaktorieller Art, wobei entsprechend in modernen Konzepten zum Verständnis bzw. zur Erklärung der pathogenetischen Vorgänge die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren integriert werden. So entwickelte DZAU (2001) ein sehr anschauliches Modell, wonach hohes Serumcholesterin, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen oxidativen Stress provozieren und über eine dadurch gesteigerte ACE- bzw. Angiotensin II-Aktivität entzündliche Gefäßwandveränderungen und endotheliale Funktionsstörungen verursachen. Die Folge ist neben dem bereits oben beschriebenen positiven Feed-back-Mechanismus, der zu einer weiteren Angiotensin II-Aktivierung führt, eine Verringerung der endothelialen NO-Bioaktivität. Hieraus resultiert dann einerseits eine empfindliche Störung der bekannten koronararteriellen Autoregulationsmechanismen sowie

eine Verminderung der zahlreichen vasoprotektiven Eigenschaften des endothelialen NO (KELM 1996).

Therapeutische Interventionen endothelialer Funktionsstörungen sollten also einerseits auf eine Reduzierung des oxidativen Stresses und andererseits auf eine Steigerung der Bioaktivität des endothelialen NO abzielen, was mittels einer Substitution von L-Arginin möglich erscheint.

5. Zusammenfassung

Die zentrale funktionelle Bedeutung der koronaren Strombahn besteht darin, dass unter physiologischen Bedingungen die Höhe des koronaren Blutflusses durch eine Vielzahl von Signaltansduktionsmechanismen autoregulatorisch dem myokardialen Sauerstoffbedarf angepasst wird. Neben anderen vasoaktiven Mediatoren kommt dabei dem enzymatisch aus der Aminosäure L-Arginin synthetisierten Stickstoffmonoxid (NO) eine besondere Bedeutung zu. Diese relativ kurzlebige Substanz wird kontinuierlich sowohl unter basalen Bedingungen als auch nach Stimulation durch Endothelzellen freigesetzt und wirkt relaxierend auf das glattmuskuläre System der Gefäßwand. Auf diesem Wege übt das Endothel durch die bedarfsgerechte Synthese von NO einen wesentlichen Einfluss auf den Gefäßtonus und damit auf den koronaren Blutfluss aus.

Unter den pathomorphologischen und funktionellen Veränderungen einer koronaren Herzkrankheit kann es zur Entkopplung der autoregulatorischen Signaltansduktionsmechanismen kommen. Hämodynamisch relevante arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen sowie Störungen der funktionellen Integrität des Endothels verursachen ein Druckgefälle über der koronaren Makrostrombahn, so dass die Perfusion in den nachgeschalteten Koronarsegmenten unter Bedingungen eines erhöhten Sauerstoffbedarfs, aber auch bereits in Ruhe nicht ausreichen kann, um die Mikrostombahn und damit die empfindlichen subendokardialen Myokardregionen adäquat zu versorgen. Klinisch präsentiert sich das typische Bild der Angina pectoris.

Den komplexen pathogenetischen Verknüpfungen zwischen morphologischen Veränderungen und funktionellen Störungen des Koronarsystems sollte auch in der vorliegenden Studie Rechnung getragen werden. Zentraler Gegenstand der Untersuchungen war die Erfassung des Einflusses von NO auf die Vasomotorik von Koronarstenosen mit den entsprechenden hämodynamischen Folgen für den poststenotischen Blutfluss.

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 23 Patienten im Alter von 61 ± 11 Jahren, bei denen aufgrund des Risikofaktorenprofils und der typischen Klinik der Verdacht auf Vorliegen einer KHK bestand. Ausgewählt wurden Patienten, bei denen in der angiographischen Routinediagnostik mittel- bis hochgradige Stenosierungen in der koronaren Strombahn nachgewiesen werden konnten. Im Rahmen der experimentellen Versuchsreihe

wurde dann zunächst L-Arginin, welches als Substrat der endothelialen NO-Synthese dient, über 10 Min. in einer Dosierung von 150 µmol/min intrakoronar infundiert. Im Anschluss daran erfolgte die Applikation von ISDN in aufsteigenden Konzentrationen von 0,1, 0,3 und 1,0 mg als Bolus. Das angiographische Bildmaterial wurde digital aufgezeichnet und die resultierenden vasomotorischen Reaktionen der unterschiedlichen Koronarsegmente auf das zugeführte L-Arginin bzw. ISDN mittels einer entsprechenden Software analysiert. Parallel dazu erfolgte mit Hilfe eines Doppler-sonographischen Messverfahrens die Bestimmung des NO-induzierten Einflusses auf die poststenotische koronare Flussgeschwindigkeit. Anhand der Flussgeschwindigkeit konnten dann die Auswirkungen auf den klinisch relevanten poststenotischen Volumenfluss berechnet werden. Bei den späteren statistischen Analysen wurden schließlich die Einfluss nehmenden Faktoren auf die NO-vermittelten vaskulären Reaktionen herausgearbeitet bzw. genauer untersucht.

Die zentralen Befunde der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die intrakoronare Applikation von organischen Nitraten in Form von ISDN führt erwartungsgemäß zu einer dosisabhängigen Dilatation von Koronarstenosen, die bereits in der Dosis von 0,1 mg statistisch signifikant ausfällt. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es durch diese Effekte von ISDN auf die Koronarstenosen ebenfalls zu einer dosisabhängigen, statistisch signifikanten Zunahme des poststenotischen Blutflusses kommt.
- Durch das intrakoronare Infundieren von L-Arginin als Substrat der endothelialen NO-Synthese lässt sich ebenfalls eine Dilatation von Koronarstenosen erreichen, die in ihrer Größenordnung der entsprechenden Reaktion der Stenosen auf 0,1 mg ISDN entspricht. Weiterhin ist auch nach L-Arginin eine deutliche Zunahme des poststenotischen Volumenflusses zu verzeichnen.
- Die L-Arginin-induzierte endotheliale NO-Freisetzung scheint von verschiedenen Faktoren abhängig zu sein. Es finden sich Hinweise darauf, dass das quantitative Ausmaß der L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Stenosen mit dem Gefäßtonus des übrigen Koronarsystems negativ korreliert. Das heißt, je niedriger der Tonus im Koronarsystem, desto ausgeprägter die vaskulären Reaktionen der Stenosen auf L-Arginin. Die entsprechenden Befunde können dahingehend interpretiert werden, dass

Koronarstenosen dann besonders von einer L-Arginin-Substitution profitieren, wenn ein eher niedriger Koronartonus vorliegt, also aufgrund pathologischer Veränderungen im Gefäßsystem die Koronarreserve nahezu ausgeschöpft ist.

- Neben den funktionellen Aspekten scheint es noch weitere Faktoren zu geben, welche auf die L-Arginin-vermittelte endotheliale NO-Freisetzung Einfluss nehmen können. So ist die L-Arginin-induzierte Dilatation in den Stenosen der Patienten mit erhöhten LDL-Konzentrationen im Serum bzw. ungünstigen Lipoproteinquotienten deutlich eingeschränkt im Vergleich zu den Patienten mit niedrigen LDL-Konzentrationen und Lipoproteinquotienten $< 3,5$. Der Unterschied war in beiden Fällen statistisch signifikant. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Analyse zweier weiterer klassischer kardiovaskulärer Risiken, nämlich Zigarettenkonsum und Übergewicht. So zeigen Raucher eine deutlich eingeschränkte Reaktion der Koronarstenosen auf L-Arginin gegenüber Nichtrauchern. Das Gleiche gilt für Patienten mit einem Übergewicht von mehr als 20% (Broca-Index für Normalgewicht), verglichen mit normalgewichtigen Patienten. Auch hier fällt in beiden Fällen die Differenz der L-Arginin-vermittelten Reaktionen in den Koronarstenosen statistisch signifikant aus.
- Das Vorhandensein einer Dauermedikation mit einem ACE-Hemmer hat ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die endothelabhängigen Reaktionen in den Stenosen. So zeigen Patienten, die mit einem ACE-Hemmer therapiert werden, eine signifikant stärkere Dilatation der Stenosen nach intrakoronarem L-Arginin als Patienten ohne eine entsprechende Medikation.

Angesichts der Komplexität der Ätiopathogenese einer KHK bzw. einer endothelialen Funktionsstörung ist es sicherlich nicht zulässig, einzelne Faktoren, von denen die L-Arginin-induzierte, endothelabhängige Vasodilatation in Koronarstenosen abhängig zu sein scheint, isoliert zu betrachten und sie aufgrund ihrer statistischen Signifikanz in den Vordergrund zu stellen. Aus diesem Grund wurden die einzelnen oben aufgeführten Faktoren einer univariaten, mehrfaktoriellen Varianzanalyse unterzogen. Das Resultat dieses statistischen Verfahrens ergab, dass es das Nebeneinander von günstigen Lipoproteinquotienten und der Einnahme eines ACE-Hemmers ist, welche in dieser Kombination offenbar die substratinduzierte endotheliale NO-Freisetzung stimuliert und dadurch zu einer Erweiterung des Lumens der Koronarstenosen führt.

In verschiedenen Studien der letzten fünf bis zehn Jahre konnte gezeigt werden, dass es durch Störungen des Redoxgleichgewichts im Endothel zwischen NO und oxidativ wirksamen Substanzen zu einer Dysfunktion der endothelabhängigen Autoregulationsmechanismen eines Gefäßsystems kommen kann. Angiotensin II spielt bei der Entstehung von oxidativem Stress in der Gefäßwand eine zentrale Rolle. Ebenso gesichert ist, dass Cholesterin zu einer gesteigerten Entstehung von freien Sauerstoffradikalen führt, wodurch die physiologischen Funktionen von NO blockiert werden. Darüber hinaus konnten in der Vergangenheit mehrere Autoren nachweisen, dass L-Arginin unter den pathologischen Bedingungen einer endothelialen Funktionsstörung die NO-Bioaktivität verbessern und dadurch die endothelabhängige Vasodilatation steigern kann (KELM 1995, SAKU 1995, EGASHIRA 1995, GOULD 1996, EVERSON 2001, LARRY 2003).

Die Befunde der vorliegenden Untersuchung konnten nun erstmals zeigen, dass die Substitution von L-Arginin auch in hochgradig degenerativ veränderten Gefäßsegmenten, nämlich in Koronarstenosen, offensichtlich zu einer verbesserten endothelabhängigen Gefäßfunktion führen kann. Dabei scheint in Anlehnung an die zitierten Autoren auch in Koronarstenosen eine ACE-Blockade bzw. eine erniedrigte oxidative Aktivität durch niedriges Serumcholesterin die L-Arginin-vermittelte Gefäßmotorik günstig zu beeinflussen, um letztlich durch einen gesteigerten poststenotischen Blutfluss die myokardiale Sauerstoffversorgung zu verbessern.

Einmal mehr zeigt sich die Bedeutung von Angiotensin II und Serumcholesterin für die Ätiopathogenese bzw. Therapie der KHK. Inwieweit L-Arginin in der klinischen Praxis zur Therapie der KHK eingesetzt werden kann, wird in künftigen Studien zu untersuchen sein.

6. Literaturverzeichnis

- Ahlner J, Andersson RGG, Torfgard K, Axelsson K. Organic Nitrate Esters: Clinical use and mechanisms of actions. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. *Pharmacological Reviews*. 1991.
- Aji W, Ravalli S, Szabolca M. L-arginine prevents xanthoma development and inhibits atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *Circulation*. 1997;95:430-437.
- Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. *Hypertension*. 1995;25:155-165.
- Anderson HV, Stokes MJ, Leon M, Abu-Halawa SA, Stuart Y, Kirkeeide RL. Coronary artery flow velocity is related to lumen area and regional left ventricular mass. *Circulation*. 2000;102:48-54.
- Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):60-66.
- Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med*. 1995;332:488-93.
- Andrews TC, Raby K, Barry J. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation*. 1997;95:324-8.
- Artigues C, Richard V, Roussel C, Lallemand F, Henry JP, Thuillez C. Increased endothelium-monocyte interactions in salt-sensitive hypertension: Effect of L-Arginine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35:468-473.
- Badger RS, Brown BG, Gallery CA, Bolson EL, Dodge HAT. Coronary artery dilation and hemodynamic responses after isosorbide dinitrate therapy in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1985;56(7):390-395.
- Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis*. 1988;30:349-80.
- Bestehorn HP, Interventionelle Kardiologie. Koronarangiographie und PTCA – Indikation, Technik, Nachsorge. Stuttgart, 2001.
- Bode-Böger SM, Böger R, Kielstein JT, Löffler M, Schäffer J, Frölich JC. Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. *J Investig Med*. 2000;48:125-132.
- Boucher JL, Moali C, Tenu JP. Nitric oxide biosynthesis, nitric oxide synthase inhibitors and arginase competition for L-arginine utilization. *CMLS, Cell Mol Life Sci*. 1999;55:1015-1028.
- Brandes RP, Barton M, Philippens KM, Schweitzer G, Mügge A. Endothelial-derived superoxide anions in pig coronary arteries: evidence from lucigenin chemiluminescence and histochemical techniques. *J Physiol*. 1997;500:331-42.
- Braun J, Dormann A. Klinikleitfaden Innere Medizin. Untersuchung, Diagnostik, Therapie, Notfall. Lübeck, 1996.
- Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localisation of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*. 1990;347:768-770
- Britten MB, Schächinger V, Zeiher AM. Welche Rolle spielt die Endothelfunktion bei der KHK? *Z Allg Med*. 1998;74:751-757.
- Britten MB, Schächinger V. Bedeutung der Endothelfunktion für die ischämische Manifestation der koronaren Atherosklerose. *Herz*. 1998;23:97-105.
- Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med*. 1999;245:315-327.

- Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Arteriographic assessment of coronary atherosclerosis. Review of current methods, their limitations, and clinical applications. *Arteriosclerosis*. 1982;2(1):2-15.
- Brown BG, Bolson E, Petersen RB, Pierce CD, & Dodge HT. The mechanism of nitroglycerin action: Stenosis vasodilation as a major component of the drug response. *Circulation*. 1981;64;No.6:1089-1097
- Brown BG, Bolson EL, Dodge HAT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation*. 1984;70(6):917-922.
- Brown BG. Dilation of coronary artery stenosis: A major mechanism of the effect of nitrates. *Z Kardiol*. 1983;72:77-81.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 9. Einführung in die moderne Datenanalyse. München 2000.
- BATTERY LD, Springall DR, Chester AH, Evns TJ, Standfield EN, Parums DV, Yacoub MH, Polak JM. Inducible nitric oxide synthase is present within human atherosclerotic lesions and promotes the formation and activity of peroxynitrite. *Lab Invest*. 1996;75:7-85.
- Carlier SG, Cespedes EI, Li W. Blood flow assessment with intravascular ultrasound catheters: The ideal tool for simultaneous assessment of the coronary hemodynamics and vessel wall? *Semin Interv Cardiol*. 1998;3:21-9.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88:2149-2155.
- Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Aging-associated endothelial dysfunction in human is reversed by L-arginine. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1796-1804.
- Chobanian AV. 1989 Corcoran Lecture: Adaptive and maladaptive responses of the arterial wall to hypertension. *Hypertension*. 1990;15:666-674.
- Cooke JP, Singer AH, Tsao PS, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Anti-atherogenic effects of L-arginine in hypercholesterolaemic rabbit. *J Clin Invest*. 1992;90:1168-1172.
- Coughlan MG, Kenny D, Kampine JP, Bosnjak ZJ, Warltier DC. Differential sensitivity of proximal and distal coronary arteries to a nitric oxide donor following reperfusion injury or inhibition of nitric oxide synthesis. *Cardiovasc Res*. 1993;27(8):1444-8.
- Creager MA, Roddy MA. Effect of captopril and enalapril on endothelial function in hypertensive patients. *Hypertension*. 1994;24:499-505.
- Cruickshank JM. The role of coronary perfusion pressure. *Eur Heart J*. 1992;13(Suppl D):39-43.
- De Scheerder I, De Man F, Herregods MC. Intravascular ultrasound versus angiography for measurement of luminal diameters in normal and diseased coronary arteries. *Am Heart J*. 1994;127:243-51.
- Dendorfer A. Pharmakologie der Nitrate und anderer NO-Donatoren. *Herz*. 1996;21:38-49.
- Deng YB, Wang XF, Le GR, Zhang QP, Li CL, Zhang YG. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. *Clin Cardiol*. 1999;22:705-710.
- Di Mario C, Gil R, Serruys PW. Long-term reproducibility of coronary flow velocity measurements in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1993;75:1177-80.
- Diet F, Pratt RE, Berry GJ, Momose N, Gibbons GH, Dzau VJ. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation*. 1997;94:2756-67.

- Dietz U, Rupprecht HJ, Woltmann J, Blankenberg S, Fritsch HP, Brennecke R, Meyer J. Einfluß von qualitativen Stenosecharakteristika auf die Meßqualität verschiedener QCA-Systeme. *Z Kardiol.* 1997;86:183-188.
- Dimitris T, Graham D, Costas T, Tom C, Pavlos T. Coronary stenosis dilatation induced by L-arginine. *Lancet.* 1997;349:1812-1813.
- Dimmeler S, Zeiher AM. Nitric oxide - an endothelial cell survival factor. *Cell Death Differ.* 1999;6(10):964-968.
- Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation.* 1992;86(1):232-246.
- Dodge JT, Brown BG, Bolson EL, Dodge HAT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. *Circulation.* 1992;86:232-246.
- Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation* 1992;85:1899-1911.
- Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991;338:1546-1550.
- Drexler H, Zeiher AM, Wollschlager H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation.* 1989;80:466-474.
- Dzau VJ. Tissue angiothesin and pathobiology of vascular disease. *Hypertension.* 2001;37:1047-1052.
- Egashira K, Hirooka Y, Kai H. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1994;89:2519-24.
- Egashira K, Hirooka Y, Kuga T, Mohri M, Takeshita A. Effects of L-Arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation.* 1996;94:130-134.
- Elsner M. Methoden der funktionellen Koronardiagnostik. *Herz.* 1998;23:78-96.
- Escaned J, Baptista J, Di Mario C, Haase J, Ozaki Y, Linker DT, de Feyter PJ, Roelandt JRTC, Serruys PW. Significance of automated stenosis detection during quantitative angiography. *Circulation.* 1996;94:966-972.
- Estler CJ. Pharmakologie und Toxikologie. Lehrbuch für Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler. Stuttgart/New York, 1995.
- Everson WV, Smart EJ. Influence of caveolin, cholesterol and lipoproteins on nitric oxid synthase: implications for vascular disease. *Trends Cardiovasc. Med.* 2001;11:246-250.
- Feelisch M, Kelm M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Comm.* 1991;180:286-293.
- Feelisch M, Noack E. Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylat cyclase. *Eur J Pharmacol.* 1987;139:19-30.
- Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens.* 1995;8:Suppl:28S-42S.
- Forrester JS, Shah PK. Lipid lowering versus revascularisation: An idea whose time (for testing) has come. *Circulation.* 1997;96:1360-2.
- Fujita H, Takeda K, Nakamra K, Uchida A, Takenaka K, Itoh H, Nakata T, Sasaki S, Nakagawa M. Role of nitric oxide in impaired coronary circulation and improvement by angiotensin II receptor antagonist in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1995;1:148-150.
- Fülgraff G, Palm D. Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Stuttgart/Lübeck/Ulm, 1997.

- Goodfriend TI, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med.* 1996;334:1649-54.
- Goodhart DM, Anderson TJ. Role of nitric oxide in coronary arterial vasomotion and the influence of coronary atherosclerosis and its risks. *Am J Cardiol.* 1998;82(9):1043-9.
- Gotto, AM. Lipid lowering, regression, and coronary events. *Circulation.* 1995;92:646-656.
- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):48-55.
- Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing endothelium. *Circulation.* 1994;89:1530-8.
- Gould KL. Myocardial perfusion after cholesterol lowering. *J Atheroscler Thromb.* 1996;3(2):59-61.
- Gould KL. New concepts and paradigms in cardiovascular medicine: The noninvasive management of coronary artery disease. *Am J Med.* 1998;104:2-17.
- Gronenschild E, Janssen J, Tijdens F. CAAS.II: A second generation system for off-line and on-line quantitative coronary angiography. *Chathet Cardiovasc Diagn* 1994;33(1):61-75.
- Haager PK, Klues HG, Schmidt M, vom Dahl J, Hanrath P. Effect of nitroglycerin and nicorandil on regional poststenotic quantitative coronary blood flow in coronary artery disease: A combined digital quantitative angiographic and intracoronary Doppler study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(1):126-134.
- Harrison DG. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest.* 1997;100:2153-7.
- Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Munzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation.* 1996;93:1346-1353.
- Holtz J, Förstermann U, Pohl U, Giesler M, Bassenge E. Flow-dependent endothelium-mediated dilation of epicardial coronary arteries in conscious dogs: Effects of cyclooxygenase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984;6:1161-7.
- Hoshida S, Kato J, Nishino M, Egami Y, Takeda T, Kawabata M, Tanouchi J, Yamada Y, Kamada T. Increased angiotensin-converting enzyme activity in coronary artery specimens from patients with acute coronary syndrome. *Circulation.* 2001;103:630-633.
- Hoshio A, Miyakoda H, Fukuki M, Yamasaki J, Kotake H, Mashiba H. Significance of coronary artery tone assessed by coronary responses to ergonovine and nitrate. *Jpn Circ J.* 1991;55(1):33-40.
- Ignarro IJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Sci Am.* 1990;535:560.
- Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, Mikami H, and Ogihara T. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J.* 1996;132:779-782.
- Jacobs MC, Lenders JW, Kapma JA, Smits P, Thien T. Effect of chronic smoking on endothelium-dependent vascular relaxation in humans. *Clin Sci.* 1993;85,1:51-55.
- Jost S, Rafflenbeul W, Gerhard U, Nellessen U, Reil GH, Hecker H, Lichtlen P. Vergleich von hoch- und niederosmolaren Röntgenkontrastmitteln in der quantitativen Koronarangiographie. *Z Kardiologie.* 1988;77:755-766.

- Kal JE, Van Wezel HB, Porsius M, Vergroesen I, Spaan JAE. Metabolic coronary-flow regulation and exogenous nitric oxide in human coronary artery disease: Assessemnt by intravenous administration of nitroglycerin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35:7-15.
- Kaufmann P, Vassalli G, Lupi-Wagner S, Jenni R, Hess O. Coronary artery dimensions in primary and secondary left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:745-750.
- Kelm M, Feelisch M, Krebber T, Deussen A, Motz W, Strauer BE. Role of nitric oxide in the regulation of coronary vascular tone in hearts from hypertensive rats. *Hypertension.* 1995;25:186-193.
- Kelm M, Preik M, Hafner DJ, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension* 1996;27:346-353.
- Kelm M. Kardiovaskuläre Wirkungen von Stickstoffmonoxid und ihre Bedeutung für die arterielle Hypertonie. Stuttgart, 1996.
- Kelm M, Schäfer S, Preik M, Schoebel FC, Preik-Steinhoff H, Strauer BE. Koronare Vasomotion bei koronarer Herzerkrankung - Bedeutung epikardialer und mikrozirkulatorischer Gefäße für die Myokardperfusion. *Kardiologie.* 1997, 86: Suppl 1:33-41.
- Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochemica et Biophysica Acta.* 1999;1411:273-289.
- Kirk RE. Experimental Design. Pacific Grove, 1992.
- Kojda G. Vasoprotektive, inotrope und hämodynamische Wirkungen von Stickstoffmonoxid. Darmstadt, 1997.
- Krakau I. Das Herzkathederbuch. Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Stuttgart/New York, 1999.
- Kurz S, Harrison DG. Insulin and the arginine paradox. *J Clin Invest.* 1997;99:369-370.
- Lablanche JM, Leroy F, Mc Fadden EP, Bauters C, Bertrand ME. Dose-response curve of angiographically smooth human epicardial vessel segments to intracoronary injections of isosorbide dinitrate. *J Cardiovasc Pharmacol.* 20;3:1992.
- Laubenberger Th. Technik der medizinischen Radiologie. Diagnostik, Therapie, Strahlenschutz für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA. Hanau, 1999.
- Laufs U, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1997;96:I-677.abstract.
- Laurensen JB, Harrison DG. Modulation of myocardial oxygen consumption through ACE inhibitors. NO effect? *Circulation.* 1997;95:14-6.
- Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation.* 1998;97(21):2123-8.
- Lermann A, McKinley L, Higano ST, Holmes DR. Oral chronic L-arginine administration improves coronary endothelial function in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:192A.abstract.
- Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet.* 1993;341:1496-500.
- Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med.* 1995;332:512-21.
- Lichtlen PR. The mechanism of action of nitrates. *Z Kardiologie.* 1989;78:3-10.
- Limbruno U, Petronio AS, Amoroso G, Baglini R, Paterni G, Merelli A, Mariotti R, Raffaele De Caterina, Mariani M. The impact of coronary artery disease on the coronary vasomotor response to nonionic contrast media. *Circulation* 2000;101(5):491-7.

- Lipscomb K, Gould KL. Mechanism of the effect of coronary artery stenosis on coronary flow in the dog. *Am Heart J*. 1975;89(1):60-67.
- Lüscher TF, Dohi Y, Tanner FC, Boulanger C. Endothelium-dependent control of vascular tone: effect of age, hypertension and lipids. *Basic Res Cardiol*. 1991;86:143-158.
- Lüscher TF. Heterogeneity of endothelial dysfunction in hypertension. *European Heart Journal*. 1992;13:Suppl.D:50-55.
- Lüscher TF. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension? *Am J Hypertens*. 1990;3(4):317-330.
- Lüscher TF. The endothelium, target and promotor of hypertension? *Hypertension*. 1990;15:482-485.
- Lyons D, Webster J, Benjamin N. Effect of enalapril and quinapril on human forearm vasculature. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;51:373-8.
- Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 1996;94:258-65
- Marcus ML, Mueller TM, Gascho JA, Kerber RE. Effects of Cardiac hypertrophy secondary to hypertension on the coronary circulation. *The American Journal of Cardiology*. 1979;44:1023-28.
- Masters BSS, Nitric oxide synthases: Why so complex? *Annu. Rev. Nutr*. 1994;14:131-145.
- Mc Donald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric-oxide synthase may explain the "arginine paradox". *J. Biol. Chem*. 1997;272:31213-31216.
- Mc Veigh GE, Brennan GM, Johnston GD, Mc Dermott BJ, Mc Grath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes GR. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1992;35:771-776.
- Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993;329:2002-2012.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol*. 1989;38:1709-1715.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide, biology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-142.
- Münzel T, Sayegh H, Freeman BA, Tarpey MM, Harrison DG. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. *J Clin Invest*. 1995;95:187-94.
- Nathan C, Xie Q. Nitric oxide synthases: Roles, tolls, and controls. *Cell*. 1994;78:915-918.
- Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens Suppl*. 1995;13(2):39-48.
- Nava E, Noll G, Luscher TF. Nitric oxide in cardiovascular diseases. *Ann Med*. 1995;27(3):343-51.
- Newby DE. Intracoronary infusions and the assessment of coronary blood flow in clinical studies. *Heart* 2000;84:118-120.
- Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1652-60.
- Nitenberg A, Antony I. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:115-123.
- Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*. 1993;91:2546-51.

- Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, Subramanian RR, Wilcox JN, Harrison DG. Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation*. 1995;92:898-903.
- Oskarsson HJ, Heistad DD. Oxidative stress produced by angiotensin II. Implications for hypertension and vascular injury. *Circulation*. 1997;95:557-9.
- Ouyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S, Panza JA, Cannon RO 3. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(2):308-17.
- Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*. 1988;333:664-666.
- Penttinen J, Pennanen S, Liesivuori J. Indicators of L-arginine metabolism and cardiovascular risk factors - a cross-sectional study in healthy middle-aged men. *Amino Acids*. 2000;18(3):199-206.
- Pepine CJ. Ongoing clinical trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors for treatment of coronary artery disease in patients with preserved left ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1048-52.
- Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K. Measurement of myocardial fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-8.
- Pitt B, Pepine CJ, O'Neill B, Haber H, Pressler M, Mancini GBJ, for the TREND investigators. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:70-71.
- Pitt B. The potential use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1997;79:24-8.
- Prasad A, Husain S, Quyyumi AA. Effect of enalaprilat on nitric oxide activity in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1999;84(1):1-6.
- Preik M, Kelm M, Schäfer S, Strauer BE. Impairment of adenosine-induced dilatation of forearm resistance arteries in patients with arterial hypertension. *VASA*. 1997;26:70-75.
- Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO3. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation*. 1995;92:320-6.
- Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1995;95:1747-55.
- Quyyumi AA, Dakak N, Diodati JG, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO3. Effect of L-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1220-7.
- Rackley CE, Dodge HAT, Coble YD, Hay RE. A method for determining left ventricular mass in man. *Circulation* 1964;23:118-124.
- Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vivo and in vitro. *Br J Pharmacol*. 1990;101:746-752.
- Reiber JH, van Eldik-Helleman P, Kooijman CJ, Tijssen JG, Serruys PW. How critical is frame selection in quantitative coronary angiographic studies? *Eur Heart J* 1989;10 Suppl F:54-9.
- Reiber JH, van Eldik-Helleman P, Visser-Akkerman N, Kooijman CJ, Serruys PW. Variabilities in measurement of coronary arterial dimensions resulting from variations in cineframe selection. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;14(4):221-8.
- Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, Schuurbiens JCH, den Boer A, Hugenholtz PG. Assessment of short-, medium- and long-term

- variations in arterial dimensions from computer-assisted quantitation of coronary cineangiograms. *Circulation*. 1985;71:280-288.
- Roman MJ, Saba PS, Pini R, Spitzer M, Pickering TG, Rosen S, Aldermann MH, Devereux. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation*. 1992;86:1909-1918.
 - Rosenberger G, Fichtlscherer S. Analyse der Unterarmzirkulation - ein Surrogat für die Diagnostik koronarer Durchblutungsstörungen. *Herz* 1998;23:130-134.
 - Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med*. 1986;324:488-500.
 - Rubanyi GM, Vanhoutte PM, Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am j Physiol*. 1986;250:22-27.
 - Saku K, Jimi S, Sasaki N, Nii T, Shirai K, Koga N, Arakawa K. Reduced coronary vasodilation in patients with familial hypercholesterolemia following intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *Jpn Circ J*. 1995;59:808-814.
 - Schächinger V, Halle M, Minners J, Berg A, Zeiher AM: Lipoprotein(a) selectively impairs receptor-mediated endothelial vasodilator function of the human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:927-934.
 - Schächinger V, Zeiher AM. Alterations of coronary blood flow and myocardial perfusion in hypercholesterolemia. *Heart*. 1996;76:295-298.
 - Schächinger V, Zeiher AM. Bedeutung des Endothels für die koronare Tonusregulation. *Z Kardiol*. 1996;83:263-267.
 - Schächinger V, Zeiher AM. Der vasomotorische Tonus im Koronarsystem des Menschen. *Der Kassenarzt*. 1997;37(10):40-44.
 - Schächinger V, Zeiher AM. Endothelvermittelte Regulation der Koronardurchblutung: gegenwärtiger Stellenwert. *Z Kardiol*. 1996;85 Suppl 6:263-267.
 - Schächinger V, Zeiher AM. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo. Importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation*. 1995;92:2087-2094.
 - Schächinger V. Therapeutische Optionen zur Verbesserung der Myokardperfusion bei koronarer Atherosklerose. *Herz*. 1998;23:116-129.
 - Schlaifer JD, Wargovick TJ, O'Neill B, on behalf of the TREND investigators. Effects of quinapril on coronary bloodflow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. *Am J Cardiol*. 1997;80:1594-7.
 - Schröder H, Noack E. Neue Ergebnisse zur Thiolabhängigen Aktivierung der Guanylatzyklase durch organische Nitrate. *Z Kardiol*. 1986;75 Suppl. 3:20-24.
 - Schrör K. On-line measurement of nitric oxide release from organic nitrates in the intact coronary circulation. *N-S Arch Pharmacol*. 1991;344:240-246.
 - Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation*. 1992;86:1-11.
 - Schulz W, Kober G, Bernauer R, Kaltenbach M. Active and passive changes in coronary diameter after vasodilation with SIN-1, the active metabolite of molsidomine. *Am Heart J*. 1985;109(3Pt2):694-9.
 - Schwarzkopf B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE: Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*. 1993;88:993-1003.
 - Seiler C, Hess OM, Buechi M, Suter TM, Krayenbuehl HP. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries. *Circulation*. 1993;88:2139-2148.

- Seiler C, Kirkeeide RL, Gould KL. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85(6):1987-2003.
- Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;95:5-7.
- Sica DA. Endothelial cell function: new considerations. *Eur Heart J Suppl*. 2000;2(Suppl B):B13-B21.
- Simonetti I, Michelasse C, De Caterina R, Marzilli M, L'Abbate A. Dose- and time-related vasodilator response of conduit coronary arteries to intracoronary isosorbide dinitrate in human beings. *Am Heart J*. 1989;117:123.
- Snyder SH, Brecht DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci Am*. 1992;266:68-77.
- Solomonson LP, Flam BR, Pendleton LC, Goodwin BL, Eichler DC. The caveolar nitric oxide synthase/arginine regeneration system for NO production in endothelial cells. *JEB*. 2003;206:2083-2087.
- Solzbach U, Hornig B, Jeserich M, Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation*. 1997;96:1513-9.
- Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, Johnson A, Cronin J, Baron AD. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in human. *Circulation*. 1997;96:3287-93.
- Strauer BE, Scherpe A. Ventricular function and coronary hemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease. *American Heart Journal*. 1987;95:210-219.
- Sudhir K, Chou TM, Hutchison SJ, Chatterjee K. Coronary vasodilation induced by angiotensin-converting enzyme inhibition in vivo – Differential contribution of nitric oxide and bradykinin in conductance and resistance arteries. *Circulation*. 1996;93:1734-9.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94:1298-1303.
- Tentolouris C, Tousoulis D, Crake T, Katsimaglis G, Stefanidis C, Davies G, Toutouzas P. Inhibition of nitric oxide synthesis in human epicardial coronary arteries and stenoses in relation to serum lipid level. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):285-291.
- Tentolouris C, Tousoulis D, Davies GJ, Stefanadis, Toutouzas P. Serum cholesterol level, cigarette smoking, and vasomotor responses to L-arginine in narrowed epicardial coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):500-3.
- The Expert Panel: Report of the national cholesterol education program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch. Intern. Med*. 1988,148:36.
- Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol*. 1999;94:295-314.
- Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Ghini AS, Chiariello L, Gioffrè PA. Unstable angina and elevated c-reactive protein levels predict enhanced vasoreactivity of the culprit lesion. *Circulation*. 2001;104:1471-1476.
- Tousoulis D, Davies G, Costas Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P. Coronary stenosis dilatation induced by L-arginine. *Lancet*. 1997;349:1812-1813.
- Tousoulis D, Kaski JC, Bogaty P, Crea F, Gavrielides S, Galassi AR, Maseri A. Reactivity of proximal and distal angiographically normal and stenotic coronary segments in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1195-1200.
- Tousoulis D, Tentolouris C, Crake T, Toutouzas P, Davies G. Basal and flow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(6):1256-62.

- Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, Ganz P, Alexander RW. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*. 1993;87:86-93
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1995;332:481-7.
- Vassalli G, Kaufmann Ph, Villari B, Jakob M, Boj H, Kiowski W, Hess OM. Reduced epicardial coronary vasodilator capacity in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1995;91:2916-2923.
- Walter R, Mark M, Reinhart WH. Pharmacological concentrations of arginine influence human whole blood viscosity independent of nitric oxide synthase activity in vitro. *Biochem Biophys Res Comm*. 2000;269:687-691.
- Wever RM, Lüscher TF, Cosentino F, Rabelink T. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxid synthase. *Circulation*. 1998;97:108-12.
- Wilcox IN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG. Expression of multiple isoforms of nitric oxid synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;17:2479-88.
- Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: Importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1181-90.
- Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;91:2345-2352.
- Zeiher AM, Schächinger V, Hohnloser SH, Saurbier B, Just H. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation*. 1994;89:2525-2532.
- Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094-1100.
- Zeiher AM, Schächinger V. Coronary endothelial vasodilator dysfunction: clinical relevance and therapeutic implications. *Z Kardiol*. 1994;83:Suppl4:7-14.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in Form einer klinisch-experimentellen Studie zu dieser äußerst interessanten Thematik das wissenschaftliche Denken und Arbeiten zu erlernen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Julius Rath bedanken, der mir während der Laufzeit der Studie sowie beim Verfassen dieser Dissertationsschrift mit seinen kritischen Anmerkungen und seiner Diskussions- und Hilfsbereitschaft stets zur Seite stand.

Bei meiner Frau Alexandra bedanke ich mich für das gründliche Korrekturlesen.

Schließlich danke ich meiner Mutter, die mich während der Dauer meiner zwei abgeschlossenen Studiengänge immer und in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Lebenslauf

Name	Ulfert Mammen Schröder
Adresse	Willy-Brandt-Str. 14, 53902 Bad Münstereifel
Geburtsdatum/-ort	27. Oktober 1965 / Bensberg bei Köln
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Eltern	Ulfert Fritz Schröder, Journalist, verstorben 1988 Josephine Balbina Schröder, geb. Müller, Hausfrau
1972	Einschulung in die John-F. Kennedy Grundschule Münster bei Dieburg
1973 - 1976	Besuch der Grundschule Bad Münstereifel
1976 - 1985	Besuch des städtischen St. Michael Gymnasiums Bad Münstereifel (allgemeinen Hochschulreife)
1985 - 1993	Studium der Sportwissenschaften an der Deutschen Sport- hochschule Köln (Dipl.-Sportlehrer)
1986 - 1988	Mitglied der Rad-Bundesligamannschaft des PSV Köln
1987 - 1988	Mitglied der Straßen-Nationalmannschaft (C-Kader) des Bund Deutscher Radfahrer
1992 - 1994	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Sportsoziologie und Freizeitpädagogik der DSHS Köln
1993 - 1995	Dozent an der VHS Euskirchen
1994 - 1997	Betreuung verschiedener ambulanter Herzsportgruppen
1994 - 2000	Studium an der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1994 - 2001	Tätigkeit als Diplom-Sportlehrer und medizinischer Berater im aktiv Sportpark Dormagen (15 h/Woche)
April 1997	Ärztliche Vorprüfung
Oktober 1997	Erstmalige Teilnahme an einem Marathonlauf (Köln-Marathon - 2:45:06 h)
April 1998	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit Mai 1998	Doktorand an der Medizinischen Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
April 1999	Verbesserung der persönlichen Marathonbestzeit (Hamburg-Marathon - 2:38:54 h)
April 2000	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
September 2000	Immatrikulation an der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2000 - 2001	Student im praktischen Jahr im KKH Dormagen
November 2001	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001 – 2003	Tätigkeit als Arzt im Praktikum im KKH Mechernich
März – September 2003, 2004	Sportmedizinische Betreuung einer Läufergruppe zur Marathonvorbereitung
seit Juni 2003	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I des KKH Mechernich

Bad Münstereifel, den 21. Oktober 2004

Substratabhängige Stimulation der endothelialen NO-Synthese in Koronarstenosen

- Dissertation vorgelegt von Ulfert Schröder -

Abstract: Das aus der Aminosäure L-Arginin synthetisierte endotheliale Stickstoffmonoxid (NO) nimmt bei den autoregulatorischen Mechanismen der Myokardperfusion eine zentrale Rolle ein. Unter den pathomorphologischen und funktionellen Störungen einer KHK kann es im Bereich der koronaren Strombahn zur Entkopplung dieser Autoregulation kommen - klinisch imponiert das Bild der Angina pectoris.

Mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung sollte geklärt werden, inwieweit die substratabhängige Stimulation der endothelialen NO-Freisetzung Einfluss auf die Vasomotorik von Koronarstenosen sowie den koronaren Blutfluss in den poststenotischen Segmenten nehmen kann.

Im Rahmen der Herzkatheterisierung wurde bei 23 Patienten mit angiographisch sichtbaren Koronarstenosen vor einer geplanten therapeutischen Intervention (PTCA) zunächst eine 10-minütige i.c. Infusion von L-Arginin (150µmol/min) durchgeführt. Anschließend erfolgten Bolusgaben von 0,1 mg, 0,3 mg und 1,0 mg Isosorbiddinitrat (ISDN) als exogene NO-Donatoren. Mittels der quantitativen Koronaranalyse (QCA) wurden dann die vasomotorischen Reaktionen verschiedener Koronarsegmente auf die applizierten Substanzen erfasst. Der Einfluss auf den poststenotischen Volumenfluss wurde mit Hilfe der intrakoronaren Doppler-Flussmessung bestimmt.

Die zentralen Befunde der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen: 1. Die i.c. Applikation von ISDN führt zu einer dosisabhängigen Zunahme sowohl des Durchmessers der Koronarstenosen als auch des entsprechenden poststenotischen Blutflusses. Die jeweilige Zunahme fällt bereits bei einer Dosis von 0,1 mg ISDN statistisch signifikant aus. 2. Die i.c. Gabe von L-Arginin als Substrat der endothelialen NO-Synthase (eNOS) führt ebenfalls zu einer signifikanten Zunahme des Durchmessers von Koronarstenosen sowie zu einer deutlichen Zunahme des poststenotischen Blutflusses. 3. Das Ausmaß der L-Arginin-vermittelten vasomotorischen Reaktionen in den Koronarstenosen scheint maßgeblich von zwei Faktoren abhängig zu sein: Die multifaktorielle Varianzanalyse zeigte, dass es unter Einnahme eines ACE-Hemmers bei gleichzeitigem Vorliegen von günstigen Lipoproteinquotienten (LDL/HDL < 3,5) - im Gegensatz zu den Patienten, denen einer dieser Faktoren fehlte - zu einer signifikanten Dilatation der Koronarstenosen nach L-Arginin kommt.

Die Untersuchung zeigt erstmals, dass bei Vorliegen einer KHK mit den entsprechenden morphologischen und funktionellen Störungen der koronaren Makro- und Mikrostrombahn die Substitution von L-Arginin zu einer Verbesserung der endothelabhängigen Gefäßfunktionen führen kann. Dabei scheint eine ACE-Blockade sowie eine erniedrigte oxidative Aktivität durch niedriges Serumcholesterin die L-Arginin-induzierte Gefäßmotorik günstig zu beeinflussen. Die Bedeutung von L-Arginin hinsichtlich der Therapie der KHK in der klinischen Praxis wird in Zukunft weiter zu untersuchen sein.

gez. Prof. Dr. med. Malte Kelm