

Cardiovascular Ultrasound

Published: 01 March 2005

Review, Ultrasound imaging versus morphopathology in cardiovascular diseases. Coronary collateral circulation and atherosclerotic plaque, **Giorgio Baroldi, Riccardo Bigi and Lauro Cortigiani**

Abstract

In diesem Übersichtsartikel werden Ergebnisse aus histopathologischen Präparaten und klinischen Bildstudien miteinander verglichen, um den coronaren Kollateralkreislauf des Menschen zu bewerten. Die Rolle von Kollateralen wie man sie bei morphologischen Studien gesunder wie auch atherosklerotischer Coronargefäßen vorfand, wird beschrieben. Dazu werden die gegenwärtige Rolle wie auch die zukünftigen Perspektiven von Echokardiographie-Techniken zur Bewertung der Kollateralen-Zirkulation kurz beschrieben.

In den vergangenen 25 Jahren wurde das Konzept der kompensatorischen Funktion der Coronar-Kollateralen (oder -anastomosen) - d.h. von Blutgefäßen, die verschiedene Coronararterien oder Abzweigungen davon verbinden - von den Kardiologen praktisch vergessen nachdem coronarangiografische Aunahmen zeigten, dass es trotz Kollateralen zu einer Exazerbation der Coronaren Herzkrankheit (CHD) kommen konnte. Ihre Annahme war es und ist es immer noch, dass Kollateralgefäße keine kompensatorische Bedeutung haben und dass eine coronare Obstruktion immer auch eine Ischämie verursacht.

Das ist eine sehr schwerwiegende und zugleich zweifelhafte Annahme, die solide und anerkannte Krankheitsdaten aussen vor lässt und dadurch invasive Therapien unterstützt und zugleich die Anwendung des diagnostischen Goldstandards, die Coronarangiographie in den Vordergrund stellt. Beim ersten Angina-Pectoris-Anfall kommt es dann über die Coronarangiographie zur notfallmässigen Angioplastie einschliesslich Stentapplikation oder gar einem chirurgischen Bypass, nachdem eine Coronar-Obstruktion diagnostiziert wurde. Das geschieht im Glauben daran, dass eine ausgeprägtere Coronar-Stenose Angina pectoris verursachen und ihre Obstruktion dann einen akuten Myokardinfarkt (AMI) respektive plötzlichen Herztod (SD) nach sich ziehen kann und chronische Ischämie auf ein geschwächtes Myokard folgt.

Aufnahmen von Coronararterien gesunder und kranker Herzen einschliesslich ihrer Ostien werden via Aorta durch Injektion von Kontrastmitteln unter kontrolliertem Druck gewonnen. Sie gewähren eine dreidimensionale anatomische Schau der Gefäße, zeigen die verschiedenen Muster einer coronaren Gefässverteilung und darüber hinaus zahlreiche Coronar-Kollateralen deren Anzahl abhängig von der coronaren Lumen-Einschränkung ist. Die Methode der Coronarangiographie erlaubt zugleich eine histologische Kontrolle des Myokards. Die Aufnahmen normaler Coronararterien zeigen eine glatte Oberfläche ohne Besonderheiten, die man erst dann bemerken kann, wenn auch nur allerkleinste Lumenreduktionen vorliegen.

In den Herzen von gesunden Leuten, die durch Unfalltod starben, und keine pathologischen Befunde bei der Autopsie aufwiesen, waren sowohl *homocoronare* Anastomosen (zwischen den Schenkeln derselben Coronararterie) wie auch *intercoronare* Anastomosen (zwischen verschiedenen Coronararterien) allenthalben gegenwärtig und waren auf jedem Level durch ihre intramuralen Schenkel untereinander verbunden. Nur bei zwei von mehr als 600 Herzen fand man extramurale Kollateralen zwischen den Coronararterien.

Die Durchmesser der unzähligen normalen Kollateralen betragen zwischen 20 Micron und 350 Micron. Sie weisen häufig einen Korkenzieher-Aspekt auf, der möglicherweise eine Anpassung an die Kontraktions-Tätigkeit des Myokards darstellt (Figur 1). Wir vermuteten gleich, dass das arterielle intramurale System einschliesslich seines terminalen Bettes - zumindest vom anatomischen Standpunkt aus betrachtet - ein Anastomosen-Netzwerk darstellt.

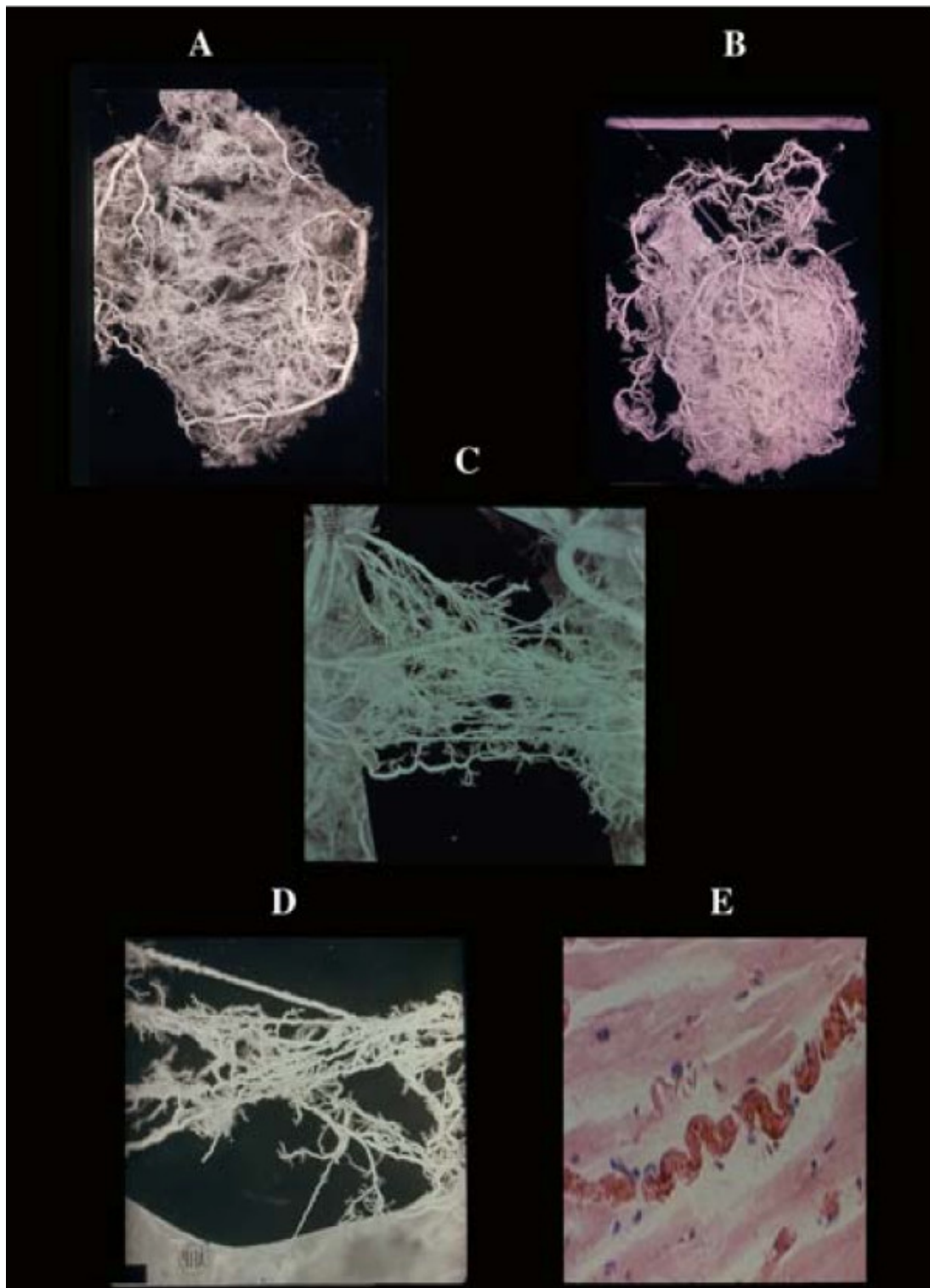


Bild 1.

Coronar-Anastomosen bzw. Kollateralen. A) intercoronar ventricular und B), atrial. C) homocoronare Anastomosen. Beachte die unzähligen Kollateralen, die intramurale Schenkel auf jeder Ebene ihres Verlaufs verbinden. Sie weisen sehr häufig einen Korkenzieher-Aspekt auf (D), den man als Anpassung an den Anspannungs/Entspannungs-Zyklus auch histologisch sehen kann.

In hypertrophen Herzen von Patienten mit gesunden Coronar-Arterien und in normalen Herzen von Patienten mit einer chronischen Hypoxämie, z.B. durch Anämie, vergrösserten sich Kollateralen-Durchmesser (500 Micron) und Kollateralen-Länge im gesamten intramuralen System ; (Figur 2). Eine eindrucksvolle Veränderung war in der Gegenwart einer Coronar-Stenose >70% zu sehen. Sie hatte einen Durchmesser von 1000 Micron und eine Länge von einigen Zentimetern (Figur 3).

Eine weitere Besonderheit war es, dass kollaterales Wachstum mit der Stenosierung des distalen Teils eines Stenose-Gefässes verbunden war (*Satelliten-Anastomosen*); existiert mehr als eine schwere Stenose, verfügt jede von ihnen über eine eigene *Satelliten-Anastomose*. Jedoch würde eine identische Obstruktion, die auf dem selben Level einer Arterie lokalisiert ist, relativ wenig stark vergrösserte Kollateralen aufweisen (die einzigen, die bei der Coronarangiographie sichtbar sind) sondern zahlreiche relativ kleine (Figur 4). Eine Entdeckung, die möglicherweise von einer Neuverteilung des Blutstroms als Folge neu entstandener schwerer Stenosen oder eines Infarkts herrührt. Unter den Bedingungen eines Infarkts verschwinden alle Gefässe im nekrotischen Gewebe (als gefässfreies Areal in Kontrastmittel-Aufnahmen zu sehen; Figur 5) und die überlebenden Kollateralen in der Peripherie werden sich solange weiter vergrössern wie ein Druck-Gradient zur distal von der Enge gelegenen Stelle besteht.

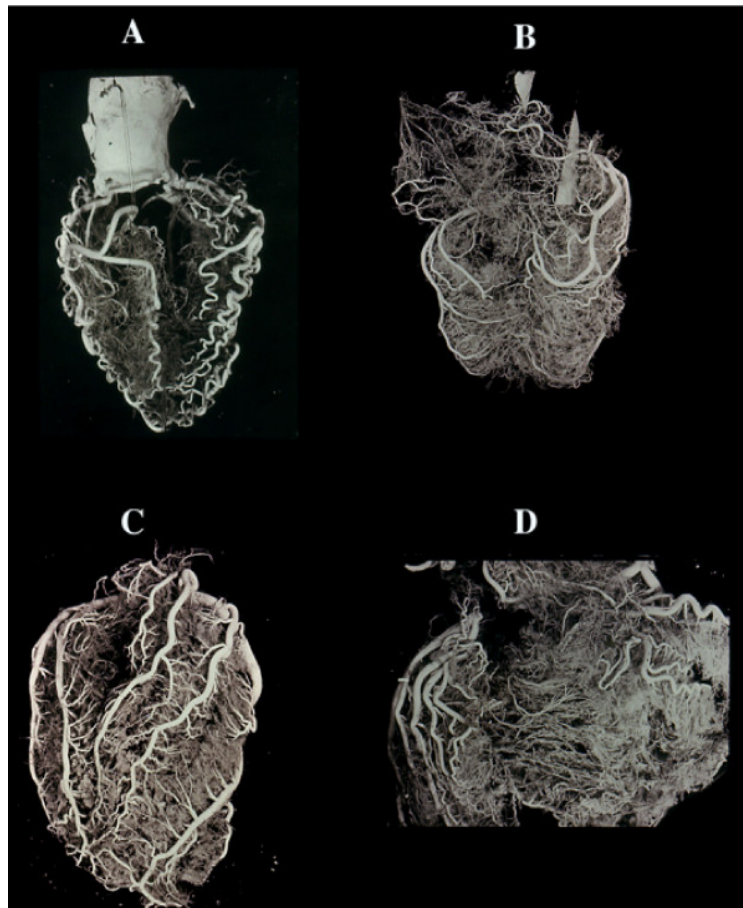


Bild 2.

Gefässveränderungen in Abhängigkeit von der Grösse der Herz-Masse. A) atrophisches Herz mit erworbener Schlingelung der extramuralen Gefässe wegen der Änderung der Herz-Masse und einer verminderten intramuralen Vaskularisierung. Das Gegenteil sieht man bei kardialer Hypertrophie (B) wobei die extramuralen Arterien in Länge und Querschnitt zunehmen (jedoch nicht zahlenmässig), um sich der grösseren Herzmasse anzupassen. Ganz ähnlich sieht man die gleiche Vergrösserung bei den intramuralen Abzweigungen. Ein extremes Beispiel für die Anpassung extramuraler (C) und intramuraler Gefässe - Kollateralen (D) eingeschlossen - ist das cor pulmonale unter dessen Bedingungen der rechte Ventrikel grösser wird als der linke. Histologisch besteht kein Hinweis auf Gefässneubildungen. Die Herz-Vene zeigt ein ähnliches Verhalten.

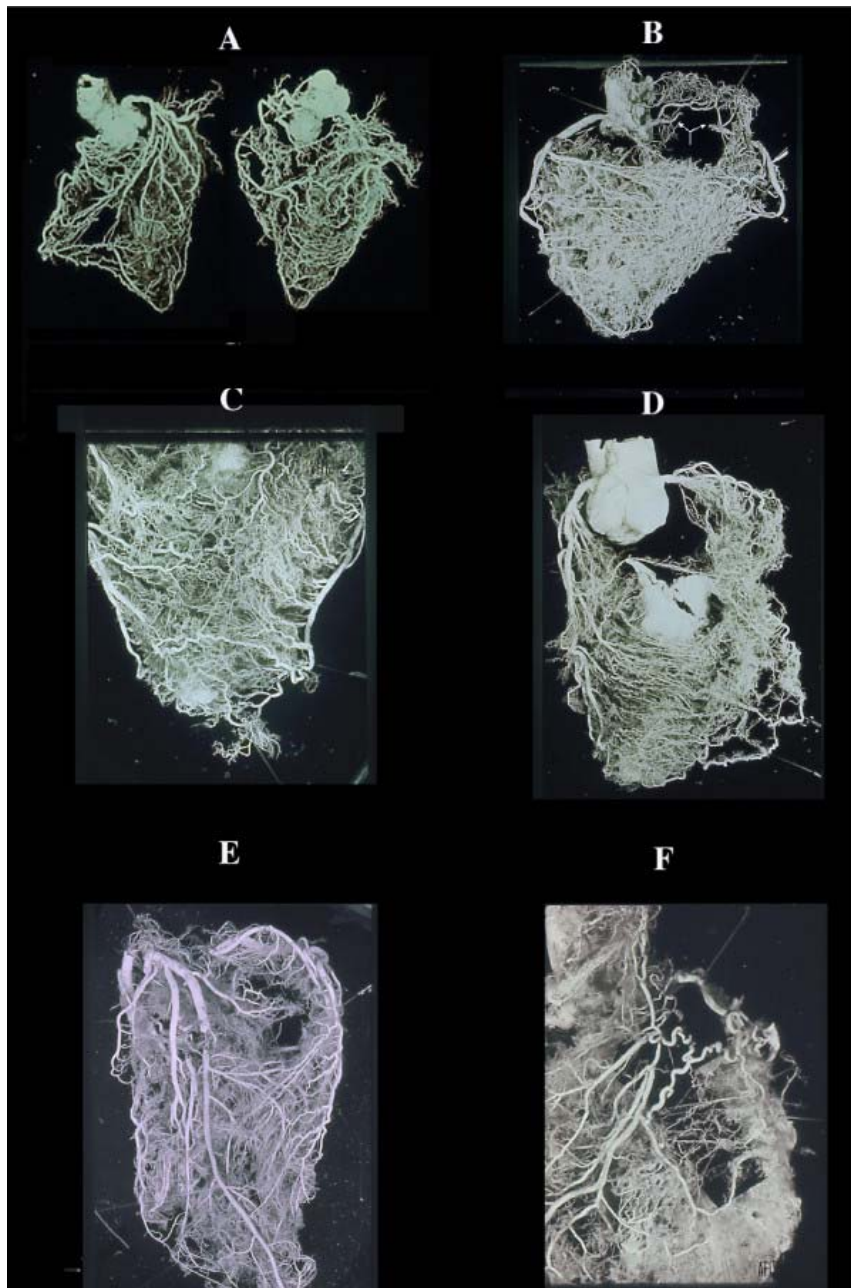


Bild 3.

Zunahme von Kollateralen in topographischer Beziehung (Sattelit) zu ausgeprägter Stenose oder Verlegung. Ein doppelter Verschluss von LAD (Sicht von vorn) und Verschluss von RCA (Sicht von hinten) offenbar durch vergrößerte Kollateralen kompensiert bei einem Nicht-Herz-Patienten, der an einer Gehirnblutung starb. (B) Ähnliche Bedingung am Beispiel einer RCA-Occlusion (Pfeil) ohne einen korrespondierenden Myokardinfarkt mit zahlreichen intercoronaren Kollateralen der vorderen Wand (C) und des (D) Septums. Verlegung von LAD ohne Hinweis auf andere stenosierende Veränderungen in den Coronar-Arterien bei einer 39J alten Frau mit rheumatischer Herzerkrankung und Mitralinsuffizienz. In diesem Fall wurde Arteriitis histologisch dokumentiert by sampling before corrosion. Ein akuter Infarkt lag vor (gefäßfreie Zone an der Spitze, Pfeil). (F), eine einzelne stark vergrößerte Kollaterale von LCX, die den distalen Trakt einer verlegten LAD versorgt. Achte auf die zahlreichen normalen Anastomosen. Das zeigt, dass Ischämie nicht der Grund ist (keine diffuse Vergrößerung aller Kollateralen im gesamten ischämischen Gebiet) sondern eher durch Induktion ausgewählter kompensatorischer Wege geschieht.

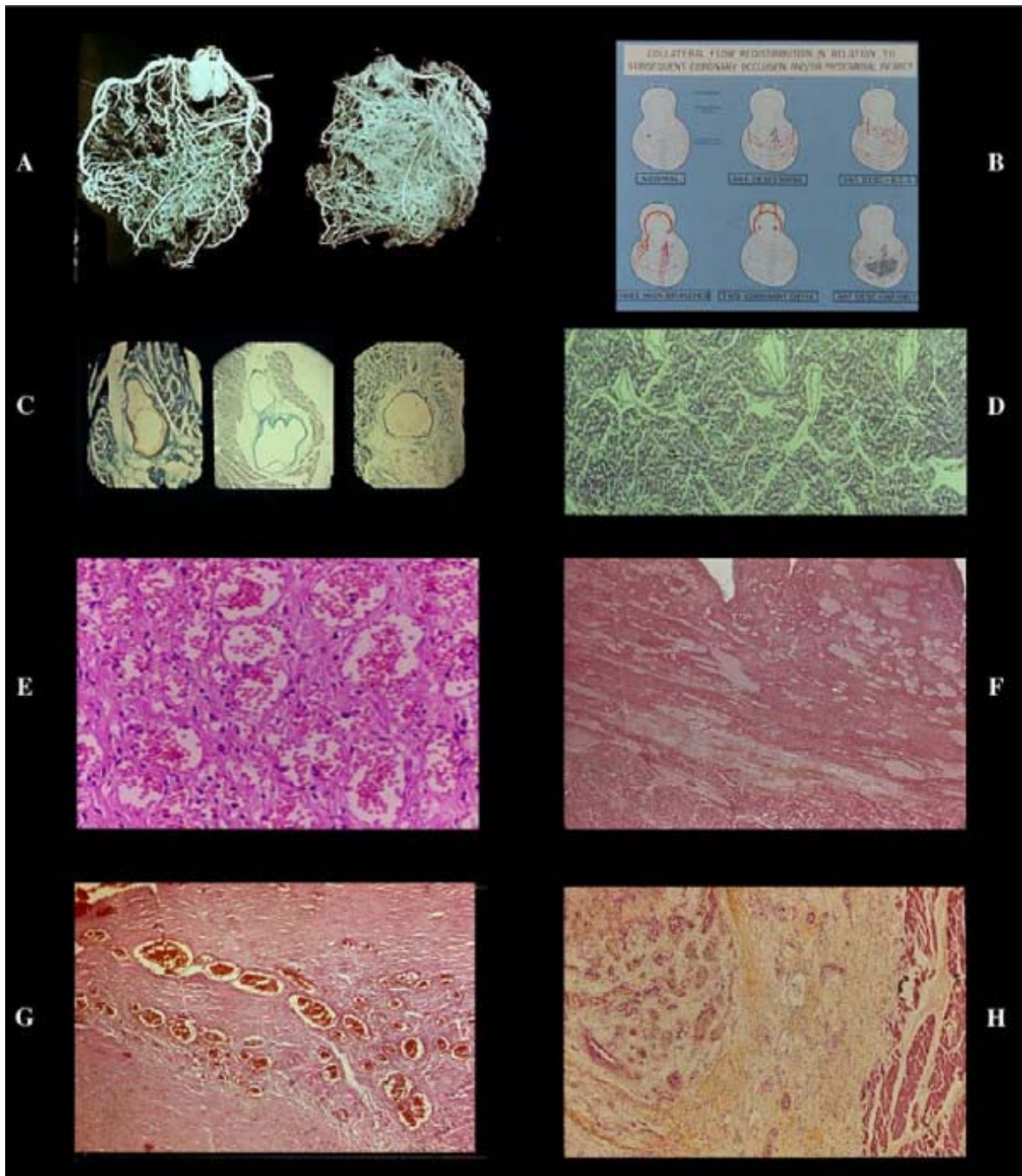


Bild 4.

Verschiedene Aspekte kollateraler Kompensation in der Gegenwart des selben Verschlussmusters von LAD. (A) relativ wenige stark vergrößerte Kollateralen und (B) zahlreiche relativ schmale Kollateralen. Diese Abweichung mag auf eine fortschreitende atherosklerotische Obstruktion anderer Hauptgefäße zurückzuführen sein oder auf den Verlust der intramuralen Gefäße die Kollateralen eingeschlossen nach einem Infarkt. Bild C zeigt alle Möglichkeiten einer Fluss-Neuverteilung. Die Histologie der vergrößerten Anastomosen entspricht einer kapillarartigen Wand sogar in den seltenen extramuralen Kapillaren mit rudimentärer fokaler Tunica media (C). (D) Vergrößerte Kollateralen in einem Fall eines unnormalen Ursprungs von LAD von der Pulmonalarterie und (E, G) verschiedene Aspekte riesiger Kapillaren (oder plexus) in verschiedenen Stadien eines akuten/alten Infarktes. Das Fehlen einer neuen Gefäß-Formation ist gut dokumentiert bei kürzlichen Infarkten verbunden mit einem endocardialen Thrombus (G). In letzterem formen zahlreiche neue Gefäße im Granulationsgewebe eine Reparatur des Thrombus im Gegensatz zu ihrer Abwesenheit beim Infarkt (Pfeil; postmortale Coronarinjection zur Gefäßidentifikation).

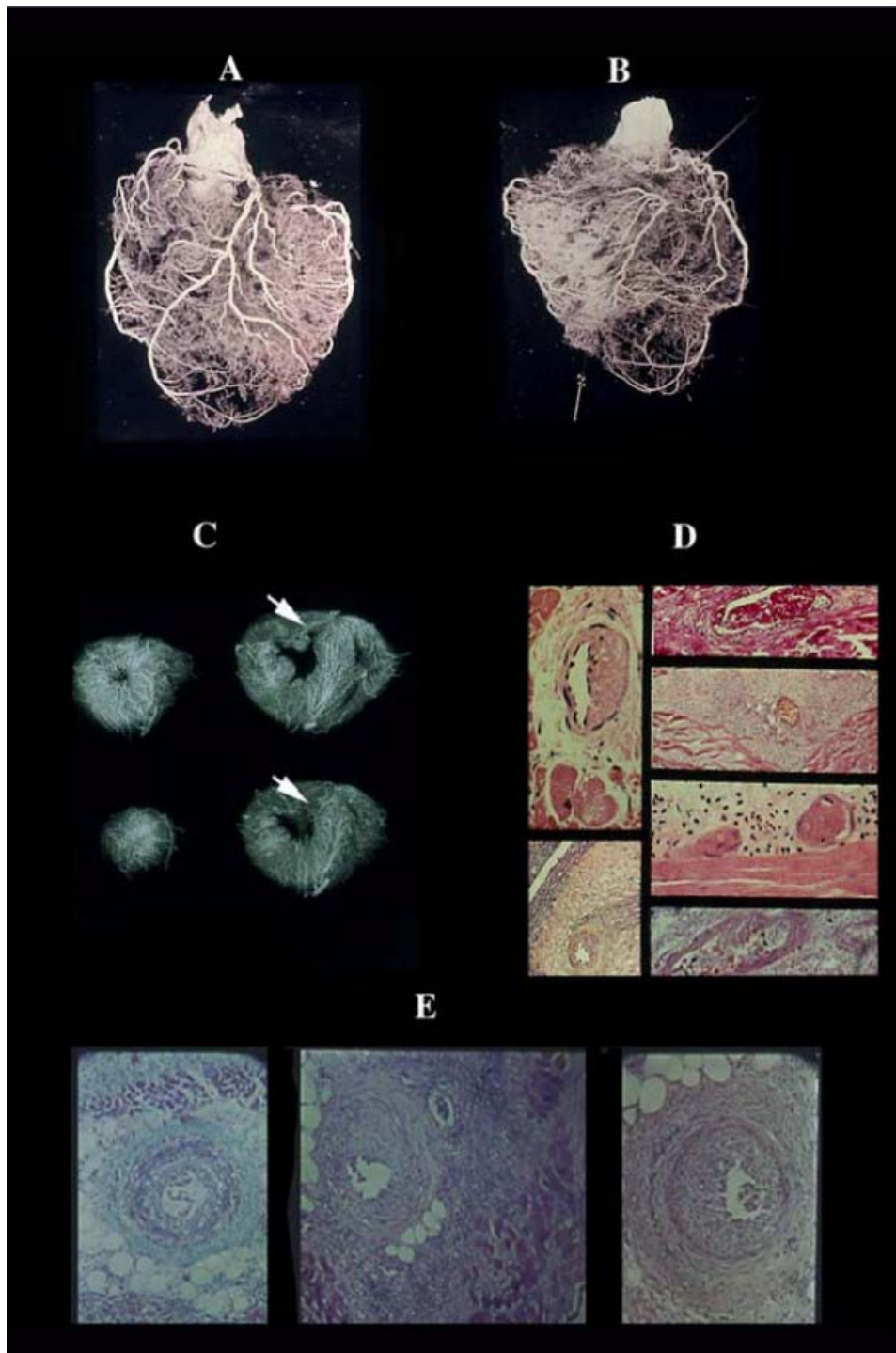


Bild 5.

Gefäßfreie Infarktzone. Als Plastik-Ausguss (A) vordere (B) hintere Ansicht oder postmortem-Angiogramm (C). Der Infarktzone (Pfeil) mangelt es an intramuraler Durchdringung von intramuralen Gefässen ("gefäßfreie Zone"). Die Ausdehnung des nekrotischen Myokards und ein sekundärer Gefässschaden mit Wandentartung und Thrombosierung (D) erklärt diesen vaskulären Verlust, der in der frühen Phase geschieht. Das zeigt möglicherweise ein Hemmnis an, per Blutfluss innerhalb des infarzierten Myokards therapeutisch intervenieren zu können. Achte darauf, dass das histologisch dokumentierte gefäßfreie Areal in diesem AMI-Fall von LAD abhing, das keinen Hinweis auf Verschluss oder schwere Stenose aufwies. Das verlegte Gefäss (Pfeil) war (B) RCA, dessen distaler Teil angefüllt war mit zahlreichen Anastomosen. Kein myokardialer Schaden war in diesem Gebiet zu sehen. Sogar nach Sektion durch einen erfahrenen Pathologen hätte die Diagnose auf einen Infarkt lauten können, der einer Occlusion von RCA folgte. (E) Obliterative intimale Hyperplasie in Arteriolen rund um einen sieben Tage alten Infarkt mit frühen Anzeichen von Wiederherstellungs-Prozessen.

Ein anderes Satteliten-Kollateral-System wird rundherum und innerhalb der atherosklerotischen Plaque angefügt. Gefäß-Plastik-Ausgüsse und histologische Serienschritte zeigten eine umfassende Vaskularisation nur am Plaque-Niveau eingeschränkt und geformt von riesigen adventitial kapillar-ähnlichen Gefäßen angefüllt mit injiziertem intracoronarem radioaktiven Material, die sekundäre Zweige miteinander proximal und distal der Stenose verbinden sowie auch neue Gefäße, die innerhalb der atherosklerotischen Intima gebildet wurden d.h. Arteriolen mit einer gut entwickelten tunica media, die in Beziehung stehen Gefäß-Plexus die sich in das verbliebene Lumen öffnen (Figur 6). Dieses Plaque-Satelliten-System mag erklären, warum sich bei einer Coronarangiographie der Gefäßstrakt distal einer Stenose sofort auffüllt, während man sonst eine Verzögerung oder Flow-Reduktion erwartet.

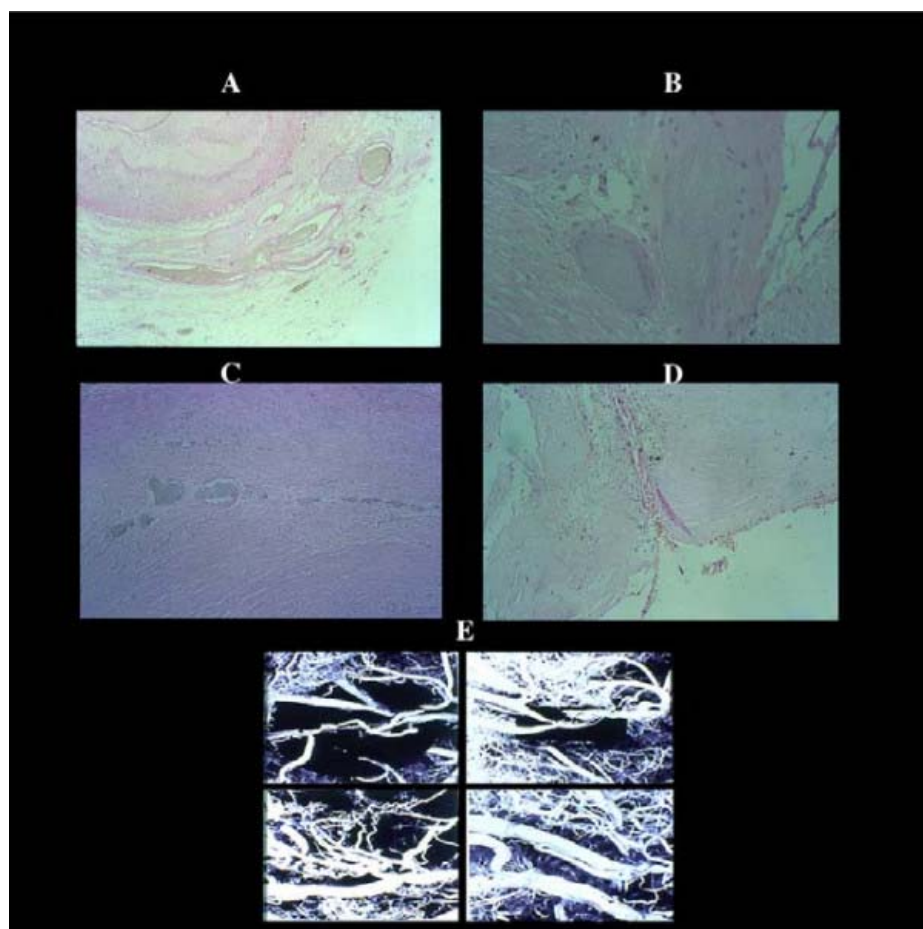


Bild 6.

Vaskularisation einer atherosklerotischen Coronar-Plaque, die verschiedene Aspekte der Gefäßneubildung zeigt. In zahlreichen Sektionen postmortal injizierter Plaques sind riesige adventitielle kapillarähnliche Gefäße (A) verbunden mit sekundären Schenkeln proximal und distal von der Plaque und mit neuen Arteriolen (B) mit einer gut entwickelten tunica media (Anzeige eines funktionierenden Blutflusses) innerhalb der verdickten atherosklerotischen Intima der Reihe nach angeschlossen durch angiomatöse Plexus (C) mit dem verbleibenden Lumen (D). (E) Plastik-Ausgüsse von Plaques mit unterschiedlichen Aspekten der Gefäßneubildung.

Beide, Intercoronar- und Plaque-Kollateral-Systeme stellen anatomische Strukturen dar, die sich unter besonderen pathologischen Situationen anpassen können. Die Frage ist, ob sie fähig sind, eine Ischämie zu verhindern und eine Verlegung zu kompensieren, die unter der Coronarangiographie in einem Blutgefäß als *“abgeschnitten“* imponiert, d.h. ohne Darstellung seines distalen Trakts. Es muss betont werden, dass bei Postmortem-Kunststoff-Auffüllungen das verlegte Coronargefäß stets über Kollateralen aufgefüllt wurde. Bei 87% der AMI-Patienten wurde innerhalb von vier Stunden nach Klinikaufnahme eine Verlegung bei der Coronarangiographie beobachtet und bei 88% der Fälle, die notfallmässig einer chirurgischen Bypass-OP unterzogen wurden, fand sich ein *“geschichteter Thrombus“* proximal der Stenose; ein Thrombus, der nach einer Plaqueruptur entstanden war, die einen Infarkt oder einen plötzlichen Herztod verursachen kann.

Bei der Diskussion dieses Dogmas besteht als erstes die Notwendigkeit, die Funktion von Kollateralen darzustellen.

Kollaterale Funktion

Kapillare Funktion in Anwesenheit normaler Coronar-Arterien

In gesunden und kranken Herzen mit normalen Coronar-Arterien nehmen die Kollateralen wegen ihrer Kapillar-Struktur als terminales Kapillarbett am Stoffwechselfaustausch teil. Das bedeutet ein so grosses Ausmass an Austauschoberfläche, das jedes *“hier ein Stückchen Myokard/dort ein Stückchen Kapillare“* - Modell ungeeignet macht, um den Transport von beliebigen Substanzen von ihrer kapillaren Umgebung in die Myokardzelle zu studieren. Das myokardiale Interstitium wird von Myriaden *“endothelialer“* Gefässe, die sich in alle Richtungen erstrecken durchzogen.

Die kompensatorische Funktion in Gegenwart einer coronaren Obstruktion

Die Demonstration einer dreidimensionalen kollateralen Grössenzunahme durch Ausgüsse weist schon an für sich auf einen vergrösserten Blutfluss hin. Ihre Eignung, eine oder mehrere schwere Coronar-Obstruktionen kompensieren zu können wird anhand der folgenden sehr wichtigen Tatsachen dargelegt.

1. In der ersten Episode einer Coronaren-Herz-Krankheit (CHD) bei anscheinend gesunden Leuten, die ein ganz normales Leben lebten, hatten 89% mit einem fatalen AMI ein oder mehr (47%) schwere atherosklerotische Stenosen, die grösser als 70% waren. Bei 65% der Fälle von plötzlichem und unerwartetem Herztod (SUD) zeigten sich die gleichen Befunde in einem oder mehreren (35%) Gefässen; 66% Nicht-Herz-Patienten, die an ganz anderen Krankheiten starben und 39% gesunde Leute, die an einem Unfall starben, hatten eine gleich schwere atherosklerotische Stenose in einer oder mehreren (40% bzw. 16%) Coronar-Arterien (Tafel 1). Histologisch handelte es sich bei allen Plaques um alte Läsionen, die Monate oder Jahre ohne irgend ein Anzeichen der Coronaren-Herz-Krankheit existierten, ohne trotz eines stressreichen Lebens zu einem Herzinfarkt zu führen. Die einzige Erklärung dafür ist, dass das Kollateral-System fähig war, den durch Stenosen reduzierten Blutstrom voll zu kompensieren.
2. Eine planimetrische Messung der Infarktausdehnung stand in keiner Relation zur Anzahl der schweren Coronarstenosen, wie sie bei jedem schweren AMI-Fall (Tafel 2) vorgefunden werden und wie es eigentlich sein sollte. Mehr schwere Coronarstenosen sollten mehr Ischämien bedeuten, die zu einer höheren Infarktzahl führen müssten.

3. Es besteht keine Beziehung zwischen der gesamten Gefässprovinz der obstruierten Coronararterie und der Infarktgrösse, die sich oft in Gebiete nicht stenosierter bzw. nicht verlegter Gefässe hinein erstreckte. Beim Lebenden breiten sich hypokinetische Zonen in gut durchblutete Regionen aus [9].
4. Der relativ häufige Befund eines Coronarverschlusses ohne Infarkt.
5. Bei einem Experiment eines führenden Hundeforschungs-Labors wurde eine nicht komplette Coronarstenose angelegt, für einige Tage beibehalten und dann zugezogen. Es zeigte sich kein Infarkt und keine Fehlfunktion allerdings kam es zu einer dramatischen Zunahme an kollateralem Blutfluss [10-12].

Dieses sind die Hauptargumente für das Konzept, dass die gezeigten post-mortem-Kollateralen erfolgreich darin sind, eine durch Coronarobstruktion hervorgerufene Ischämie zu begrenzen oder abzustellen und die Existenz einer chronischen Ischämie als Folge einer coronaren Atherosklerose infrage zu stellen, weil ein Plaque Zeit benötigt, sich zu entwickeln während sich Kollateralen [10, 11] schnell anpassen, sobald ein Druckgradient zwischen Stenose und distalem Gefäss auftritt. Auf der anderen Seite gibt es kein Beispiel für eine mögliche Fehlfunktion der Kollateralen sowohl bei akuten als auch bei chronischen Ereignissen; das betrifft auch den Spasmus da sie über keine tunica media verfügen.

Die Unfähigkeit angiographischer Bilddarstellungsverfahren zur Darstellung kollateraler Systeme erklärt sich aus einer sehr stark reduzierten Auflösungskraft aller intramuralen Blutgefässe und durch die Erzeugung von radioaktivem Blutfluss in der einen Coronararterie, der verglichen wird mit einem nichtmarkierten Blutstrom der anderen Coronararterie. Nur sehr stark vergrösserte Intercoronar-Anastomosen können coronarangiographisch dargestellt werden, allerdings ohne dass sie etwas über eine kardiale Dysfunktion aussagen könnten. Eine akute Ischämie bei Ballonanwendung während der Angioplastie mag von einer plötzlichen Verlegung durch Kompression des kollateralen Plaquesystems abhängen.

Der aktive coronare atherosklerotische Plaque in der Darstellung durch die Coronarangiographie

Ein aktiver Plaque bedeutet einen drohenden Infarkt, was sich durch eine Vielzahl angiographischer Hinweise wie unregelmässiges Lumen, Schleierbildung mit schlecht dargestellten Rändern, Schmutzflecken, Inhomogenität, Undurchsichtigkeit, Lichtphänomenen, Verweil von radioaktivem Material usw. ankündigt. Das sind alles Zeichen, die schwierig mit post mortem-Befunden korreliert werden können, da man Veränderungen nach dem Tod nicht ausschliessen kann. Sie mögen die irreguläre Vaskularisierung eines atherosklerotischen Plaques repräsentieren, der durch ein radioaktives Kontrastmittel dargestellt wird. Es ist einer Anmerkung wert, dass coronarangiographische Fehler unverändert Jahre überdauern können [13].

Schlüsse aus der Coronarangiographie

Die sehr hohe Anzahl coronarer Occlusionen, die man angiographisch bei AMI-Patienten (siehe oben) findet, stimmt nicht mit dem überein, was man bei pathologischen Studien herausfand, bei denen der Hauptbefund 50% für AMI- und 29% für SUD-Patienten beträgt. Dennoch geben eine unterschiedliche Auswahl des Materials, unterschiedliche Benennung und das Fehlen einer korrekten Korrelation aller sachdienlichen Materialien Grund genug für abweichende Schlüsse. Unter 200 ausgewählten AMIs und 208 SUDs war der einzige Grund für einen Verschluss ein Thrombus in 41% bzw. 29% der Fälle. In der AMI-Gruppe korrelierte es signifikant mit einer Lumen-Reduktion grösser als 70% (93%) und einer Länge der Plaque von über 6mm (95%), vorherrschenden Atheromen, medialer Neuritis und einer Infarktgrösse grösser als 50% (86%). Die SUD-Fälle zeigten ein ähnliches Erscheinungsbild.

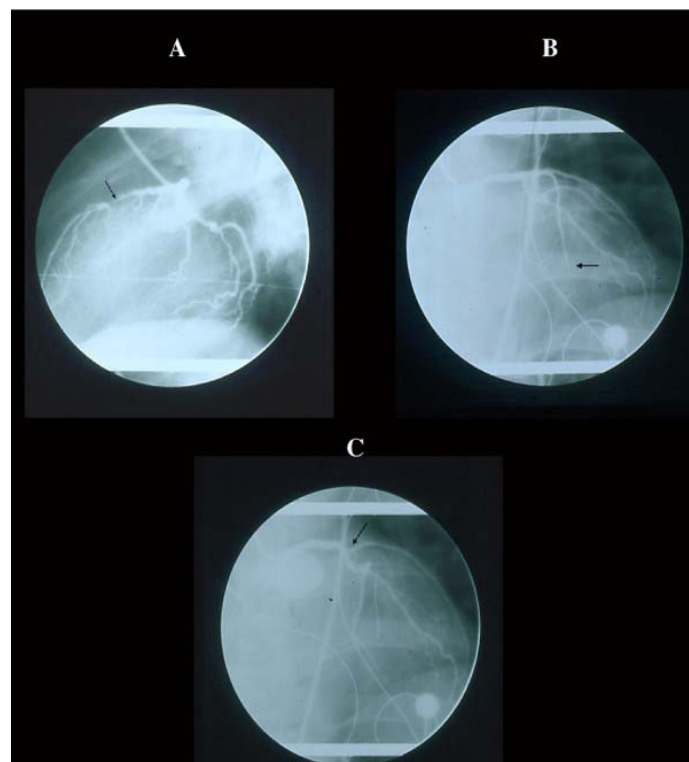
In Wirklichkeit beobachten beide, Kliniker und Pathologen ein Phänomen, das schon vorher anging, wobei sie den Anfang und eine Folge von Ereignissen vermissen, um unterscheiden zu können, ob es primär oder sekundär ist. In einem einzigen Fall, von dem in der Literatur [14] berichtet wurde, war eine solche Abfolge samt histologischer Überprüfung des gesamten Herzens möglich. Es handelte sich um einen 45J alten Mann, der zwei Monate lang an einer instabilen Angina gelitten hatte.

Bei der Coronarangiographie fanden sich zwei kritische Stenosen der *Left-Anterior-Descending-Branch* (LAD), eine davon proximal und eine andere distal vom Ursprung einer diagonalen Verzweigung sowie einer kritischen Stenose im ersten Trakt der rechten Coronararterie (RCA). Eine antero-septal-laterale Hypokinesie wurde dokumentiert. Nach der vierten Injektion in die linke Coronararterie zeigte das EKG eine ST-Strecken-Senkung an ohne dass irgendwelche Symptome oder andere Anzeichen aufgetreten wären und ohne coronarangiographische Veränderungen.

Die Senkung der ST-Strecke hielt an und während vier weitere Kontrastmittelinjektionen gemacht wurden, wurde das Gefäss unsichtbar wieder ohne jegliches subjektive oder objektive Signal. Intracoronare Vasodilantien und fibrinolytische Mittel wie sie zur Eröffnung kritischer Stenosen erfolgreich bei Angioplastien eingesetzt werden sowie eine chirurgische Bypass-OP wurden in rascher Folge durchgeführt ohne dass ein Blutfluss wiederhergestellt werden konnte. Es gab für ein paar kurze Momente wieder einen Fluss unter dem Bild einer Okklusion, die vom distalen Trakt bis zum Ursprung von LAD aufstieg (Fig. 7) und nicht auf der Seite der angioplastisch wiedereröffneten Stenosen.

Interessante Anmerkung: ein schwerer Angina-pectoris-Anfall trat nach der Angioplastie auf, 90 Minuten nach den ersten EKG-Veränderungen. Der Patient überlebte einen ausgedehnten Myokardinfarkt und unterzog sich 12 Monate später einer Herztransplantation wegen einer irreversiblen congestiven Herzkrankheit.

Wir hatten Gelegenheit das chirurgisch entfernte Herz zu untersuchen und eine riesige antero-septale-laterale Narbe (40% der gesamten Masse des linken Ventrikels) als Endresultat eines Infarkts zu entdecken ferner überall verstreute fibrotische Herde, Abwesenheit von Erkrankung kleiner Gefäße, colliquative Myocytolyse als Ausdruck einer kongestiven Erkrankung, schwere Lumeneinengung durch Sklerose von LAD (90%) - obgleich es bei der bypass-OP ein normales Lumen aufgewiesen hatte – ein Venen-Graft (80%) ohne Hinweis auf Thrombose, RCA- Occlusion durch einen organisierten Thrombus eingebettet in eine atherosklerotische Plaque mit 90%iger Lumeneinengung, medialer Neuritis d.h. Lympho-plasmacellulärer Nervenentzündung der Nerven, die mit der Tunica medica verbunden waren , im Bereich des RCA-Gebiets in zahlreichen atherosklerotischen Plaques keine Infarkte.



Figur 7.

Coronarangiographisches Monitoring bei einem Patienten mit nicht occludierender LAD-Stenose (A) der einen ausgedehnten Infarkt ohne angiographisch sichtbare Occlusion erlitt. Die nachfolgende Darstellung der Occlusion begann distal (B) und stieg zum Gefäss-Ursprung (C) an (Pfeil). Damit zeigte sich an, dass die angiographische "Pseudoocclusion" auf einer Stase beruhte, die auf einem erhöhten peripheren Widerstand beruhte und nicht auf einer einfachen Thrombose, not shown morphologically (siehe Text).

Ein Fall ist nur ein Einzelfall – wenn sich jedoch zum ersten mal zeigt, wie sich die Ereignisse entwickeln, wird das ein wichtiger Meilenstein für unser Wissen, wenn demonstriert wird, dass die coronarangiographische Occlusion eine Pseudoocclusion war, nämlich ein Stillstand des Blutflusses in LAD hervorgerufen durch einen erhöhten intramuralen Druck. Die erste wichtige Frage ist, wie viele der coronarangiographischen Occlusionen Pseudoocclusionen sind und ob der *“geschichtete Thrombus“*, der bei einer Bypass-OP wiedergefunden wurde, ein richtiger Thrombus war oder nur ein Koagel, das häufig eine Schichtung von Blutelementen aufweist, wie man sie in einer Thrombus-Formation gar nicht zu sehen bekommt.

Ein *“Roter“ Thrombus*, ist tatsächlich nur ein Koagel und wird häufig irrtümlich für einen Thrombus gehalten. Die zweite Frage betrifft die Natur des intramyokardialen Widerstandes: Handelt es sich um einen Spasmus intramuraler arterieller Blutgefässe oder möglicherweise auch um ihre extravasculäre Kompression durch ein asynerges Myokard? Das erste Anzeichen für eine CHD ist die Hypokinesie eines Myokardabschnitts, welche in der Systole zum Teil Gefässe komprimieren mag. Irgendwann mag es zu einer Erhöhung des interventricularen Druckes kommen, der das hypokinetische Myokard ausweitet so dass nunmehr eine Kompression den Blutfluss aufhebt mit der Folge eines Infarkts. Bei dem Patienten, von dem berichtet wurde, korrespondierten Lage des Infarkts und seine Grösse mit dem hypokinetischen Areal das vor Einsetzen des Infarkts beobachtet worden war.

Einen abschliessenden Kommentar verdient die Annahme, dass schmale atherosklerotische Plaques, die man mit der Coronarangiographie nicht darstellen kann, vielleicht rupturieren und einen Infarkt verursachen. Das ist eine Annahme, die auf den coronarangiographischen Befund einer unkritischen Stenose an einem Gefäss zurückgeht, das zuständig ist für ein Areal, in dem sich ein Infarkt entwickelte. Wenn das geschah, zeigten andere Versorgungsgefässe keine weitere Lumenreduktion und die Schlussfolgerung war, dass die Plaque, die mit einem Infarkt in Verbindung gebracht wurde, keine kritische Lumeneinengung hervorrief [15].

Das ist eine Schlussfolgerung, die die folgenden zwei Hauptumstände ignoriert:

- 1.) Dass keine pathologische Studie die Ruptur einer kleinen Plaque in Verbindung mit einem Thrombus demonstriert hat, die ein normales oder wenig stenosiertes Lumen occludiert hat.
- 2.) Myokardiale Asynergie fördert Plaque-Vergrösserung durch einen zunehmenden dynamischen Stress auf die Wand der versorgenden extramuralen Arterie. Am Beispiel des Falls von vorhin hatten beide, LAD und Venen-Graft beim chirurgischen Eingriff ein normales Lumen. Sie wurden deann innerhalb von 12 Monaten kritisch stenotisch (90% bzw. 80%). Eine regionale myokardiale Dysfunktion stellt einen wichtigen Kofaktor bei der Beschleunigung der Entstehung einer atherosklerotischen Läsion der zugehörigen Arterie dar.

Ziel der Ultraschall-Diagnostik: gegenwärtig und zukünftig

In den vergangenen Jahren haben sich die klinischen Methoden, die zur Verfügung stehen, um den kollateralen Flow zu messen als zu grob erwiesen und zeigten zu grosse Beschränkungen als dass sie etwas zur Debatte und der Konfusion hinsichtlich der Bedeutung der funktionellen Relevanz der kollateralen Zirkulation im menschlichen Myokard hätten beitragen können.

Die Coronarangiographie erlaubt die Darstellung von Kollateralen mit einem Durchmesser $>100\mu\text{m}$. Der grössere Anteil von ihnen kann also mit dieser Technik nicht entdeckt werden [16, 17]. Andererseits haben scintigrafische Perfusions-Bilddarstellungs-Techniken eine räumliche Auflösung begrenzt [18]. Intracoronarer Druck und Doppler-Fliessgeschwindigkeits-Messungen demonstrierten deutlich die Anwesenheit eines beträchtlichem kollateralen Flows gerade bei Patienten ohne angiographische Evidenz von Kollateralen [19, 20]. Aber handelt sich um invasive Verfahren, die damit für den klinischen Routinebetrieb ungeeignet sind.

Mit der Einführung einer neuen Generation von Echo-Kontrast-Mitteln und fortgeschrittenen Ultraschall-Techniken hat die Myokard-Kontrast-Echokardiographie (MCE), eine Ultraschall-Bildtechnik, die physiologisch inerte gasgefüllte Mikrobläschen zur Markierung von Erythrocyten benutzt, an Einfluss gewonnen bei der nichtinvasiven Einschätzung des Blutflusses auf dem level der myokardialen Perfusion [21, 22]. Obgleich die Einschätzung der Lebensfähigkeit das Hauptanwendungsgebiet der MCE darstellt [23], wurde die indirekte Bewertung einer von Kollateralen abgeleiteten myokardialen Perfusion in verschiedenen klinischen und experimentellen Anordnungen beschrieben.

Bei Patienten mit schwerer Erkrankung der linken Coronararterie wurde das placement eines grafts zur linken absteigenden Coronararterie gefunden um den kollateral abgeleiteten peak-contrast-effect in der vorderen linken Ventrikelwand zu verstärken [24]. Bei einer Reihe von Betroffenen mit einem ausgeheilten Myokardinfarkt und totaler Occlusion des verursachenden Gefässes wurde eine Korrelation gefunden zwischen angiographischer Kollateralen-grade und peak-contrast-effect nach kontralateraler intracoronarer Kontrastmittelinjektion [25].

Eine kollaterale Perfusion konnte sowohl durch MCE als auch durch durch radioaktiv markierte Mikrokügelchen während einer Thrombose und Verabreichung eines Vasodilatators in einem Kaninchenmodell entdeckt werden [26]. Die Nützlichkeit von MCE wurde bei Subjekten ohne Coronarocclusion bekräftigt, wo es dann fähig war, das myokardiale Territorium zu kennzeichnen durchströmt von coronarem Kollateralen-Flow und sichtbar zu machen unverzügliche Reduktion der Perfusion sobald der kollaterale Flow durch Angioplastie aufgehoben wurde [27].

Bei Patienten ohne Infarktanamnese, die sich einer Koronarangiographie unterzogen, konnte intracoronares MCE effektiv den coronaren Flow messen, wie dargelegt werden konnte durch die lineare Korrelation, die zwischen peak-echo-contrast-effect und Kollateralen-Flow-Index determiniert durch den intracoronaren wedge-pressure existierte [28].

Auf der anderen Seite wurde von einer strikten Korrelation berichtet zwischen einem collateral-receiving-area at MCE und regional-wall-motion-score-index bei Patienten mit einer koronaren Occlusion, was dafür spricht dass eine Perfusion kollateraler Herkunft ein guter Indikator einer erhaltenen Regionalfunktion ist [29]. Sehr wahrscheinlich ist der Grad of collateral-flow-on-MCE umgekehrt proportional zur Infarktgrösse und fähig, funktionale Verbesserungen, die einer Revaskularisation folgen, vorherzusagen [30]. Unter Benutzung eines experimentellen Modelles für chronische Ischämie konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Anwesenheit von Kollateralen mit MCE-Methode nachgewiesen werden kann sondern auch die zeitliche und räumliche Entwicklung eines kollateralen Kreislaufs [31].

Schliesslich wurde kürzlich von der intravenösen MCE berichtet, dass sie eine qualitative und quantitative Auswertung des kollateralen Blut-Flows in der Gegenwart einer occludierenden infarkt-bezogenen Arterie ermöglicht und den Anspruch erhebt, unter allen anderen Methoden [32] die einzig zuverlässige Prognose hinsichtlich eines tatsächlichen kollateralen Blut-Flows zu abzugeben. All diese Berichte unterstützen als Ganzes das Konzept, dass MCE wichtige Information über den kollateralen Blut-Flow erlangen kann und ein vielversprechendes Mittel darstellt, den Status der coronaren kollateralen Zirkulation in der klinischen Praxis zu evaluieren.

Es müssen aber gewichtige Einwände müssen bedacht werden:

1.) Obgleich von der *peak-contrast-pixel-Intensität* berichtet wurde, sie sei die akkuratere von den erhaltenen Variablen, um den Kollateralen Flow zu messen, ist da eine bemerkenswerte Streuung in der Beziehung zwischen *peak-pixel-Intensität* und tatsächlichem kollateralen Flow [33].

2.) Ist bekannt, dass eine regionale Kontrast-Heterogenität stattfindet, die sich häufig als falsch positive Perfusionsdefekte bemerkbar machen [24]. Schliesslich: könnten coronare kollaterale Gefässe eine zusätzliche Verdünnung des Kontrasts verursachen, der die Kalkulation der Transit-Rate betrifft. Ferner können vielleicht technische Fortschritte in naher Zukunft dazu beitragen, dass ein akustisches Fenster standardisiert werden kann und eine quantitative Evaluation des kollateralen Flowss möglich macht. Diese Punkte erscheinen von herausragender Wichtigkeit, um eine echokardiographische Einschätzung des coronaren kollateralen Flows in eine gut funktionierende klinische Instrumente umzuwandeln.

Neben dem Versuch eine direkte echokardiographische Einschätzung zu bekommen, kann eine coronare kollaterale Zirkulation indirekt das Ergebnis einer diagnostischen Stresstestung unter Anwendung der echokardiographischen Technik beeinflussen. Über eine erhöhte Anfälligkeit für eine Myokardischämie, die man durch eine pharmakologisch induzierte Vasodilatation verursacht hat, wurde konsequent im Zusammenhang mit der Hypothese eines dadurch erleichterten steal-Phänomens in der Gegenwart einer guten kollateralen Zirkulation berichtet [35].

Andererseits ist die Rolle der Kollateralen gegenüber einer echokardiographische gestützten stressinduzierten Myokardischämie kontrovers. Einige Autoren berichten von einem protektiven Effekt [36] andere von neutralen Auswirkungen [37]. Jedoch wurde von Dobutamin-induzierten Wandbewegungen bei Vorhandensein einer evidenten kollateralen Zirkulation berichtet, die in Bereichen des Myokards auftraten, die von verschlossenen epicardialen Gefässen versorgt wurden was die Wichtigkeit eines zwar reduzierten aber erhaltenen Blutflusses für das gefährdete Myokard beweist, damit es nicht nekrotisiert. Im Unterschied dazu schien die Fähigkeit einer *Low-Dose-Dobutamin-Stimulation* myokardiale Regionen mit hoher Wahrscheinlichkeit über eine funktionale Zunahme nach Revaskularisation zu identifizieren, unabhängig von beidem zu sein, der Schwere der zugrundeliegenden Koronarstenose und dem Ausmass der Kollateralisation des involvierte Coronargefässes[39].

Die Anwendung von niedrigfrequentem Ultraschall gemeinsam mit intravasculären *Mikrobläschen-Kontrast-Agenzien* hat in den letzten paar Jahren Aufsehen erregt, was vor allem seiner potenten therapeutischen Applikation als primär gezieltes Gen-Lieferungs-System zu verdanken ist [40]. Weitere Kenntnis von experimentellen Studien zeigte kleine Kapillarrupturen in herausverlagerten Rattenskelettmuskeln [41], intakten Mausmuskeln [42] und Kaninchenmyokard auf die Anwendung von Ultraschall-Energie hin.

Jedoch ist eine Kapillar-Rupturierung via *Mikrobläschen-Zerstörung* durch Ultraschall fähig, Arteriolen per Muskel Fiber zu erhöhen, Arteriolen-Durchmesser zu vergrössern und maximalen ernährenden Blutfluss im Skelettmuskel herzustellen [44]; so mag es kommen, dass es zu einer arteriogenetischen Stimulation durch einen hyperämisierenden Blutflusses kommt, der einer arteriellen Occlusion folgt [45]. Das Potential dieser Methode, zu einem klinischen Werkzeug zur Stimulation des Blutflusses in Organen, die von einer occludierender Gefässkrankheit betroffen wurden, zu werden - und das insbesondere für das Myokard - stellt eine interessante Möglichkeit für zukünftige Forschungen dar, die Ultraschall-Technologie bei der Erkrankung der Ischämischen Herzkrankheit einzuschliessen.

Abschliessende Betrachtung über die coronare atherosklerotische Plaque

Jede Hypothese über die pathogenetische Rolle einer Plaque, ihrer Aktivität und Verletzlichkeit sollte alle Variablen, die eine Rolle spielen zwecks korrekter Interpretation der Befunde betrachten. Sobald man nur wenige Variablen untersucht, kann es zu Irrtümern kommen. Eine atherosklerotische Plaque ist immer eine aktive Struktur deren Entwicklung von einer ganzen Reihe von Geschehnissen miteinander verbundener Phänomene abhängt; Vulnerabilität stellt lediglich eine Hypothese dar, die davon ausgeht, dass einige Befunde die Gefahr einer Plaqueruptur anzeigen.

Die bekannten Variablen sind: das Ausmaß einer Lumenverkleinerung, Form, Länge, Satelliten-Kollateralen, tunica-media-Veränderungen, entzündliche Reaktionen per se und verbunden mit Media-Nerven (mediale Neuritis), Überleben (Tabelle 3), Makrophagen-Reparatur-Prozess, Entzündung, hamorrhagische Vaskularisation, Proteoglykane, Atherom, Calcifikation, Glatte Muskelzellen und Hyperplasie elastischer Fasern, Ruptur, Thrombose, verschiedene Faktoren aller Zellen, haemodynamischer Druck-Stress, regionale myokardiale Asynergie, Spasmus plus bislang unbekannt einbezogene Variablen.

Die meisten Studien untersuchen einige Variablen, die hauptsächlich an Tieren nach Anwendung einer Cholesterin-reichen Kost beobachtet wurden oder bei Familien mit Hypercholesterinämien. Es handelt sich dabei um ein Modell [46, 47] , das sich völlig von dem unterscheidet, was die Durchschnittsbevölkerung aufweist und das man bei der Coronaren Herzkrankheit findet. Ausserdem ist der Begriff Myokardinfarkt kein Synonym für den plötzlichen/unerwarteten Herztod. Ausserdem hat ein Thrombus eine völlig andere Struktur als eine Koagel und Kollateralen dürfen nicht ignoriert werden. Die Bedeutung einer atherosklerotischen Plaque kann auch anders interpretiert werden.

Die Gegenwart funktionierender Kollateralen führt eine besondere hämodynamische Bedingung innerhalb des verbleibenden Gefässes auf dem Plaque-Level herbei mit einer proximalen Fluss-Reduktion, die ausgeglichen wird durch einen distalen kollateralen Fluss. Zu jeder Zeit besteht eine regionale Asynergie mit einem zunehmenden intramuralen Widerstand. Stase in der zugehörigen Arterie blockiert den Flow im Lumen mit der Gefahr einer Intima-Hämorrhagie sowie Ruptur und Thrombose als sekundäre Phänomene und nicht als primäre Ursache für einen Infarkt. Es fällt schwer zu glauben, dass die Occlusion eines bestimmten Lumens, das schon durch Kollateralen kompensiert oder wurde, Ursache für einen Infarkt sein kann oder dass der Einriss einer fibrotischen Kappe einen Herzinfarkt einen plötzlichen Herztod verursachen sollte. Es ist doch klar, dass jedes Akute Coronarsyndrom eine äthiopathogenetische Entität darstellt, die man nicht einfach in irgendeine vereinheitlichende Theorie zwingen darf [48].