

Aus dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
(Direktor: Prof. Dr. med B. Gänsbacher)
und der
I. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Schömig)
der Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von Prof. Dr. med. E. Alt

Vorgelegt über den
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. med. vet. habil. W. Schmahl)

**Experimentelle histomorphometrische, histomorphologische
und angiographische Untersuchungen zum Einfluss einer immunsuppressiven
Koronarstentbeschichtung mit Tacrolimus im Schweinemodell**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Tanja-Martina Wolf
aus Varel

München, 2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. R. Stolla
Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Schmahl
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. T. Göbel

Tag der Promotion: 18. Juli 2003

Ganze Weltalter von Liebe werden notwendig sein,
um den Tieren ihre Dienste und Verdienste an uns zu vergelten

Christian Morgenstern

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Schrifttum	2
2.1	Das Schwein als Restenosemodell in der Humanmedizin.....	2
2.1.1	Vergleichende Anatomie der Koronararterien bei Mensch und Schwein.....	2
2.1.1.1	Kollateralen und Anastomosen am Herzen bei Mensch und Schwein.....	4
2.1.2	Vergleichende Histologie der Koronararterien bei Mensch und Schwein.....	5
2.1.2.1	Funktionen des Endothels.....	7
2.2	Die Koronare Herzkrankheit (KHK).....	10
2.2.1	Definition.....	10
2.2.2	Epidemiologie.....	10
2.2.3	Ätiologie und Pathogenese der KHK - Die Atherosklerose am Herzen.....	10
2.2.4	Klinische Auswirkungen und Folgen der KHK.....	12
2.2.5	Atherosklerose und Herzinfarkt beim Tier.....	14
2.3	Therapie der KHK.....	16
2.3.1	Konservative Therapie.....	16
2.3.2	Chirurgische Therapie.....	18
2.3.2.1	Bypass – Operation.....	18
2.3.2.2	Angioplastieverfahren.....	18
2.3.2.2.1	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA).....	18
2.3.2.2.2	Andere Angioplastieverfahren.....	25
2.4	Strategien zur Reduktion der Restenoserate.....	27
2.4.1	Stentimplantation – Mechanische Hemmung der Restenosierung.....	27
2.4.1.1	Einführung.....	27
2.4.1.2	Die Vorteile und die Indikation der Stentimplantation.....	28
2.4.1.3	Qualitative Anforderungen an Stents – Der ideale Stent.....	29
2.4.1.4	Stentmodelle.....	31
2.4.1.5	Problematik der Stentimplantation.....	33
2.4.1.6	In-Stent-Restenose.....	35
2.4.2	Unterstützende Maßnahmen zur Verhinderung der Restenose.....	36
2.4.2.1	Brachytherapie.....	36
2.4.2.2	Systemische medikamentöse Hemmung der Restenosierung.....	36
2.4.2.3	Lokale Genterapie.....	39
2.4.2.4	Lokale Hemmung der Restenosierung - Stents als Träger von Arzneimitteln.....	40
3	Eigene Untersuchungen	45
3.1	Zielsetzung.....	45
3.2	Material und Methoden.....	45
3.2.1	Versuchstiere und Haltungsbedingungen.....	45
3.2.2	Versuchsplan.....	46
3.2.3	Versuchsdurchführung.....	48
3.2.3.1	Stent.....	48

3.2.3.2.	Beschichtung.....	48
3.2.3.3	Operationsvorbereitung, Prämedikation.....	49
3.2.3.4	Anästhesie.....	49
3.2.3.5	Operatives Vorgehen.....	50
3.2.3.6	Postoperative Versorgung.....	52
3.2.3.7	Euthanasie, Sektion und Probennahme.....	52
3.2.4	Angiographie.....	53
3.2.5	Probenverarbeitung für die Hartschnitthistologie.....	54
3.2.5.1	Probenvorbereitung und Einbettung.....	54
3.2.5.2	Schneiden.....	55
3.2.6	Stentcharakteristika.....	56
3.2.6.1	Verletzungsindex.....	56
3.2.6.2	Stentaufdehnung.....	57
3.2.7	Histomorphometrie.....	58
3.2.7.1	Flächenparameter.....	58
3.2.7.2	Mittlere Neointimadicke, errechnet.....	59
3.2.7.3	Mittlere Neointimadicke, gemessen.....	59
3.2.7.4	Prozentuale Restenose.....	59
3.2.8	Histomorphologie.....	61
3.2.8.1	Myokardbeurteilung.....	61
3.2.8.2	Beurteilung des stenttragenden Gefäßes.....	61
3.2.9	Statistische Auswertung und Dokumentation.....	62
3.3	Ergebnisse.....	63
3.3.1	Überlebensrate.....	63
3.3.1.1	Beurteilung pathologisch-anatomischer Befunde am Herzen.....	63
3.3.2	Ergebnisse der Angiographie.....	65
3.3.2.1	Gefäßdiameter.....	65
3.3.2.2	Ballon-to-vessel-ratio (BtV).....	68
3.3.2.3	Überdehnung (Overstretch)	71
3.3.3	Stentcharakteristika.....	72
3.3.3.1	Verletzungsindex (Injury Score)	72
3.3.3.2	Stentaufdehnungsindex (SAI)	76
3.3.4	Ergebnisse der Histomorphometrie.....	77
3.3.4.1	Neointimale Fläche (NF)	77
3.3.4.2	Neointimadicke, berechnet (NID)	78
3.3.4.3	Neointimadicke, gemessen (NIT)	79
3.3.4.4	Flächenbezogene Restenose.....	80
3.3.4.5	Diameterbezogene Restenose.....	81
3.3.4.6	Korrelationen zwischen den histomorphometrischen Ergebnissen.....	83
3.3.5	Ergebnisse der Histomorphologie.....	88
3.3.5.1	Histologische Auswertung des Myokards.....	88
3.3.5.2	Histologische Auswertung der stenttragenden Gefäße.....	88

3.3.5.3	Korrelationen mit histomorphometrischen Parametern.....	92
4	Diskussion	94
4.1	Material und Methoden.....	94
4.1.1	Wahl der Versuchstierspezies.....	94
4.1.2	Versuchszeitraum.....	96
4.1.3	Stent.....	96
4.1.4	Beschichtung.....	97
4.1.5	Untersuchungstechniken.....	98
4.1.5.1	Koronarangiographie.....	98
4.1.5.2	Hartschnitthistologie.....	98
4.1.5.3	Histomorphometrie.....	99
4.2	Ergebnisse.....	99
4.2.1	Versuchstiere und Versuchsdurchführung.....	99
4.2.2	Angiographische Untersuchungen.....	100
4.2.3	Stentcharakteristika.....	101
4.2.3.1	Verletzungsindex.....	101
4.2.3.2	Stentaufdehnungsindex.....	101
4.2.3.3	Korrelation zwischen diameterbezogener Restenose und Injury Score.....	102
4.2.3.4	Korrelation zwischen diameterbezogener Restenose und SAI.....	102
4.2.4	Histomorphometrie.....	102
4.2.4.1	Neointimale Fläche (NF)	103
4.2.4.2	Neointimadicke, berechnet und Neointimadicke, gemessen.....	103
4.2.4.3	Flächenbezogene und diameterbezogene Restenose.....	104
4.2.5	Histomorphologie.....	106
4.2.5.1	Myokardbeurteilung.....	106
4.2.5.2	Beurteilung der stenttragenden Gefäße.....	106
4.2.5.3	Korrelationen mit histomorphometrischen Ergebnissen.....	107
4.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	108
5	Zusammenfassung	109
6	Summary	111
7	Literaturverzeichnis	112
8	Tabellenverzeichnis	130
9	Abbildungsverzeichnis	132
10	Abkürzungsverzeichnis	134
11	Danksagung	137

12	Lebenslauf.....	138
-----------	------------------------	------------

1 EINLEITUNG

Schon 1768 definierte William Heberden, Arzt und Anatom, aufgrund detaillierter Fallberichte das Krankheitsbild „Angina pectoris“. Dennoch sollten noch drei weitere Jahrzehnte vergehen, bis der Zusammenhang zwischen dem Auftreten pektanginöser Beschwerden und dem patho-anatomischen Korrelat, der koronaren Atherosklerose, durch den Chirurgen Edward Jenner ergründet wurde. Der Arzt entdeckte 1799 bei der Obduktion eines Patienten, der zu Lebzeiten über ein „Engegefühl“ in der Brust geklagt hatte, harte kalkähnliche Ablagerungen in den Herzkranzgefäßen, die so fest waren, dass „sein Messer eine Scharte bekam“.

Noch heute wird die koronare Herzkrankheit als die Manifestation der Atherosklerose an den Koronargefäßen definiert [MEYER et al., 2000a]. Sie hat sich in den westlichen Industriestaaten innerhalb weniger Jahrzehnte zu einem der wesentlichen Faktoren entwickelt, die die dennoch steigende Lebenserwartung der Bevölkerung limitiert.

Dies verdeutlicht die Relevanz der Erforschung geeigneter therapeutischer Ansätze. Als interventionelle Maßnahme hat sich insbesondere die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) etabliert, die durch Ballondilatation den koronarstenotischen Prozess aufdehnt und damit die Versorgung des Myokards gewährleistet. Sie ist die häufigste koronare Revaskularisierungsmaßnahme [EBERLI, 2001] und zeichnet sich durch hohe Akuterfolge von 90 bis 96 % aus [HOMBACH et al., 1995]. Dennoch kommt es nach einer PTCA häufig zu erneuten Lumenverengungen und Wiederauftreten der klinischen Symptome, da die Gefäßwand mit elastischen Rückstellkräften und neointimaler Proliferation reagiert. Dieser als Restenose bezeichneten, erneuten Lumenverengung wird seit dem letzten Jahrzehnt zunehmend durch die Implantation von koronaren Endoprothesen (Stents) entgegengewirkt. Stents kommen heute bei über 50% der Koronarinterventionen zum Einsatz. Trotz Blockierung der Rückstellkräfte der Gefäßwand und Reduktion der Restenoserate um ca. 10% [FISCHMANN et al., 1994; SERRUYS et al., 1994], ist es nach wie vor Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte, das Problem der verbleibenden In-Stent-Restenose zu lösen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss einer neuen Stentbeschichtung auf die Restenoseentwicklung im Schweine-Overstretch-Modell zu untersuchen. Die lokale Freisetzung des Immunsuppressivums Tacrolimus (Prograf®/ FK 506) aus einer biodegradierbaren Beschichtung wird hinsichtlich seines Einflusses auf die neointimale Proliferation und auf seine Gewebeverträglichkeit geprüft

2 SCHRIFTTUM

2.1 Das Schwein als Restenosemodell in der Humanmedizin

2.1.1 Vergleichende Anatomie der Koronararterien bei Mensch und Schwein

Die Nährstoffversorgung des Myokards erfolgt beim Menschen wie auch bei Säugetieren, Vögeln und Reptilien durch zwei Koronararterien, welche aus der Aorta entspringen und in der namensgebenden Herzkranzfurche (Sulcus coronarius) verlaufen [ALLWORK, 1987].

Die Herzeigengefäße des Schweines verlaufen wie bei allen Säugetieren subepikardial, sind in dieser Spezies aber häufig zusätzlich von dünn-schichtigen Herzmuskelzügen überbrückt. Den Koronararterien entspringen Myokardäste, die rechtwinklig ins Herzmuskelgewebe ziehen und sich dort zu weit verzweigten Kapillargeflechten aufzweigen. Beide Koronararterien sind beim Schwein zu gleichen Anteilen an der Blutversorgung des Myokards und des Septums beteiligt, so dass das Schwein als „beidseitiger Versorgungstyp“ bezeichnet wird [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984]. Prinzipiell ist die Aufteilung der Versorgungsgebiete beim Menschen zwischen den beiden Kranzarterien ausgewogen, so dass man auch hier von einem „beidseitigen Versorgungstyp“ sprechen kann. Die rechte Kranzarterie übernimmt den größten Anteil des rechten Ventrikels mit Ausnahme der Umgebung des Sulcus interventricularis anterior, der Wand der linken Herzkammer in Nähe des Sulcus interventricularis posterior, des hinteren Abschnitts des Ventrikelseptums und des rechten Vorhofs. Die linke Koronararterie versorgt die linke Herzkammer, den vorderen und mittleren Abschnitt des Ventrikelseptums und den linken Vorhof. Diese ausgeglichene Versorgung kommt bei etwa der Hälfte aller Herzen vor [WALDEYER, 1975]. Allerdings unterliegt die individuelle Ausbildung erheblichen Variationen, die aber nicht immer zu vitaler Bedeutung gelangen [LIPPERT, 2000]. ALLWORK (1987) postuliert, dass starke Abweichungen vom „normalen“ Versorgungstyp aber die Entstehung von Herzerkrankungen begünstigen, bestehende verschlechtern und im schlimmsten Fall zum plötzlichen Herztod führen können. Beim *Rechtsversorgungstyp* greift die RCA dorsal noch weit auf die Wand des linken Ventrikels über und versorgt auch den größten Anteil des Septums. Beim *Linksversorgungstyp* wird der dorsale Anteil der rechten Kammer und das gesamte Ventrikelseptum von der linken Koronararterie versorgt [LIPPERT, 2000].

Bei beiden Spezies entspringen die Koronararterien im Bulbus aortae im Bereich der Taschenklappen [WALDEYER, 1975; SCHUMMER und HABERMEHL, 1984].

Die linke Koronararterie (A. coronaria sin.) entlässt schon kurz nach ihrem Ursprung aus dem Bulbus aortae den R. interventricularis paraconalis (left anterior descending coronary artery = LAD) und den R. circumflexus (left circumflexus coronary artery = LCX). Beim Menschen wird die LAD jedoch als R. interventricularis anterior (RIVA) bezeichnet. Die LAD folgt unter Abgabe zahlreicher myokardversorgender Äste dem Verlauf des Sulcus interventricularis paraconalis bzw. anterior zur Herzspitze. Vom linken Herzohr verdeckt, zieht die LCX im linken Anteil des Sulcus coronarius zur Facies subsinuosa, wo sie sich in mehrere kleinere Äste aufteilt [WALDEYER, 1975; SCHUMMER und HABERMEHL, 1984].

Die A. coronaria dextra (right coronary artery = RCA) entspringt ebenfalls dem Bulbus aortae, gelangt zwischen dem Truncus pulmonalis und dem rechten Herzohr zum rechten Sulcus coronarius und schlägt sich als R. circumflexus dexter, dem rechten Anteil des Sulcus coronarius folgend, um den Margo ventricularis dexter herum auf die Facies subsinuosa. Hier setzt sie sich in den Sulcus interventricularis subsinuosus als R. interventricularis subsinuosus bis zur Herzspitze fort. Wie bei der linken Koronararterie ähneln sich die beiden Spezies anatomisch stark. [WALDEYER, 1975; SCHUMMER und HABERMEHL, 1984].

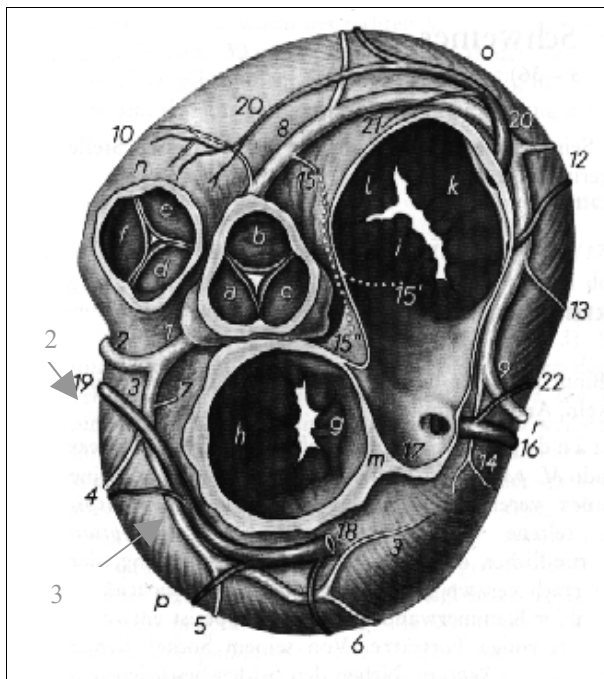


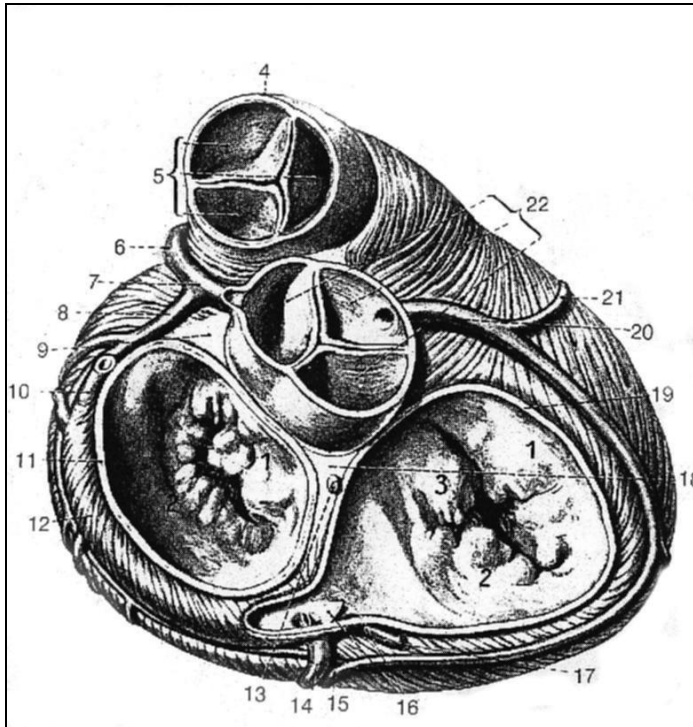
Abbildung: Basis eines Schweinherzens nach Abtragung der Vorhöfe (nach SCHUMMER und HABERMEHL, 1984)

a, b, c Valva aortae; d, e, f Valva trunci pulmonalis; g, h Valva atrioventricularis sin.; i, k, l Valva atrioventricularis dext.; m Septum interatriale; n Conus anterior; o Margo ventricularis dext.; p Margo ventricularis sin.; q Sulcus interventricularis paraconalis; r Sulcus interventricularis subsinuosus

1 A. coronaria sin.; 2 R. interventricularis paraconalis (= LAD); 3 R. circumflexus (= LCX); 4 R.u.V. proc. Ventriculi sin.; 5 R.u.V. marginis ventricularis sin.; 6 R.u.V. dist. Ventriculi sin.; 7 R. prox. Atrii sin.; 8, 9 A. coronaria dext.; 8 ihr R. circumflexus; 9 ihr R. interventricularis subsinuosus; 10 A.u.V. coni

arteriosi; 11 R.u.V. prox. Ventriculi dext.; 12 R. marginis ventricularis dext. + Begleitvene; 13 R. dist. Ventriculi dext.; 14 R. ventricularis sin.; 15 R. prox. Atrii dext.; 16 V. cordis media; 17 Mündungsstelle des Sinus coronarius 18, 19 V. cordis magna; 20 V. semicircumflexa dext.

Abbildung 1: Basis eines menschlichen Herzens nach Abtragung der Vorhöfe (nach LIPPERT, 2000)



1 Cuspis anterior; 2 Cuspis posterior; Cuspis septalis; 4 Truncus pulmonalis; 5 Valva trunci pulmonalis mit 3 Valvulae semilunaris; 6 A. coronaria sinistra, R. interventricularis anterior (=LAD); 7 A. coronaria sinistra; 8 A. coronaria sinistra; R. circumflexus (=LCX); 9 Trigonum fibrosum sinistrum; 10 V. cordis magna; 11

Im Verhältnis zu seinem Körpergewicht ist das Herzgewicht des Schweines relativ niedrig. Es beträgt nur ca. 0,3% (ca. 210-330g) des Körpergewichtes [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984]. Das Herz des Menschen ist relativ zum Körpergewicht betrachtet schwerer als das des Schweines. Es wiegt bei Frauen ca. 250-300g und beim Mann 300-350g (ca. 0,43% des Körpergewichtes) [LIPPERT, 2000].

2.1.1.1 Kollateralen und Anastomosen am Herzen bei Mensch und Schwein

Die Qualität eines Restenosemodells bemisst sich unter anderem an der Ähnlichkeit des Vorhandenseins oder der Ausbildung von Kollateralen und Anastomosen am Herzen.

Unter Kollateralen versteht man definitionsgemäß eine Verbindung zwischen zwei Ästen derselben Arterie, wogegen eine Anastomose als Verbindung zwischen zwei Ästen unterschiedlicher Arterien definiert ist. Sie können über eine Regulation der Blutverteilung das Entsehen von Nekrosen hinter einer Koronararterienstenose verhindern oder ermöglichen das Überleben zumindest eines Teils der Muskulatur bei einem fleckförmigen Infarkt [STRAUER, 1991].

SCHUMMER und HABERMEHL (1984) beschreiben, dass Anastomosen relativ selten, Kollateralen dagegen häufiger am *tierischen Herzen* auftreten. So ist ein Infarkt beim Hund nur schwer und beim Meerschweinchen aufgrund zahlreicher Kollateralen gar nicht experimentell zu induzieren. Beim Schwein fehlen funktionstüchtige Kollateralen vollständig,

so dass eine Unterbindung einer Kranzarterie zu einem maximal großen Infarkt führt [MEYER et al., 2000a]. Die Neubildung von Kollateralen findet bei dieser Spezies generell nur bei ischämischen Zuständen statt. Sie bilden sich nicht wie beim Hund als epikardiale Kollateralen, sondern als dünnwandige intramyokardiale Kapillaren aus [SCHAPER, 1995].

Die Zeit der Kollateralentwicklung beim Schwein beträgt minimal eine Woche bis zu mehreren Monaten. Sie kann durch die Applikation bestimmter Pharmaka wie Dipyridamid oder Hexobendin sowie durch körperliches Training gefördert werden. Dennoch ist die Qualität der neugebildeten Myokardversorgung selbst bei weitlumigen Kollateralen eingeschränkt [ALLWORK et al., 1987; MEYER et al., 2000a]. GRIFFIN et al. (2001) zeigen, dass körperliches Training eine endothelvermittelte Relaxation von Kollateralen am Schweineherzen bewirkt.

Beim *Menschen* bestehen zwischen rechter und linker Koronararterie zahlreiche Anastomosen, die aber so fein sind (20-300 µm), dass die Aa. coronariae funktionell als Endarterien angesehen werden müssen [WALDEYER, 1975]. Der Mensch ist bei einem Akutverschluss einer Koronarie somit nicht in der Lage, einen funktionell wirksamen Kollateralkreislauf aufrecht zu erhalten. Der Ausbau zu weiterlumigen Gefäßen erfolgt in der Regel erst unter pathologischen Bedingungen (chronische Hypoxie). Diese Gefäße sollen die Versorgung nicht mehr durchbluteter Myokardbezirke gewährleisten. Der Grad ihrer Ausbildung ist proportional zum Stenosegrad des erkrankten Gefäßes. Körperliches Training oder Applikation von Medikamenten führen beim Menschen nicht zur Ausbildung von funktionstüchtigen Kollateralen [ALLWORK, 1987; STRAUER, 1991; MEYER et al., 2000a]. Selbst beim Vorhandensein von Kollateralen, z.B. infolge länger bestehender koronarer Herzkrankheit, können diese bei einem subakuten Verschluss in den meisten Fällen nicht schnell genug rekrutiert werden [GÖRGE, 1991].

2.1.2 Vergleichende Histologie der Koronararterien bei Mensch und Schwein

Bei allen Mammaliern weisen die Arterien einen dreischichtigen Wandaufbau auf und sind übereinstimmend in der Literatur wie folgt beschrieben [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984; LIEBICH, 1993; ROHEN und LÜTJE-DRECOLL, 1999]:

Die Tunica intima (Intima) bildet die innere Wandauskleidung des Gefäßes und besteht aus:

- a) dem *Endothel (Angiothel)*, welches die Gefäßwand mit einer einschichtigen Lage von rhombisch platten Zellen gegen das Lumen abdichtet und einer geschlossenen Basalmembran aufliegt.

- b) der *Lamina subendothelialis* oder *Stratum subendotheliale*, einer Schicht spärlichen kollagenen und elastischen Bindegewebes mit vereinzelt eingelagerten Fibrozyten, Histozyten und undifferenzierten Mediazyten
- c) der *Membrana* oder *Lamina elastica interna (LEI)* [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984]

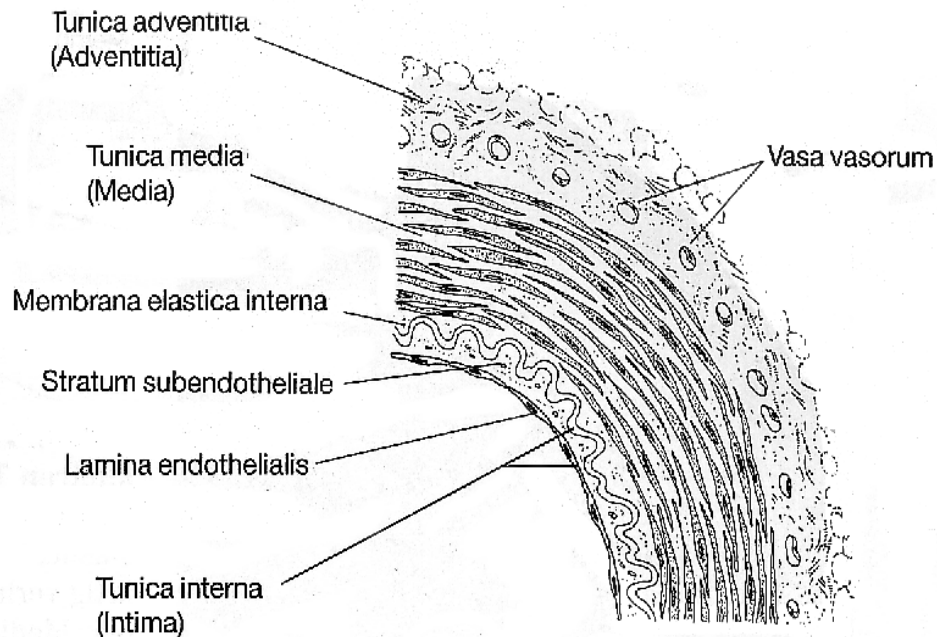


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Wandaufbaus einer Arterie (aus LIEBICH, 1993)

Der histologische Aufbau der Tunica media (Media) ist durch mehrere Schichten glatter Muskulatur mit einer in ihrem Ausmaß variierenden Einlagerung von elastischen und kollagenen Fasern gekennzeichnet [LIEBICH,1993].

Beim *elastischen Arterientyp* ist ein Geflecht aus konzentrisch gelagerten, elastischen Membranen und Muskelzellen in die Media eingebettet, die funktionell die Wandspannung regulieren. Mithilfe ihrer Elastizität erfüllen sie die „Windkesselfunktion“ der herznahen Arterien [ROHEN und LÜTJE-DRECOLL, 1999]

Arterien vom *muskulösem Typ* dienen als Leitungsröhren zum „Endverbraucher“. Bei ihnen überwiegt der Anteil der glatten Muskulatur innerhalb der Media, und der Anteil der elastischen Komponenten ist variabel [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984].

Den funktionsgerechten Einbau der Arterien in ihre Umgebung übernimmt die Tunica externa (Adventitia), die sich aus der Lamina elastica externa und der Adventitia zusammensetzt [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984]. Sie bildet eine lockere Verschiebeschicht aus Kollagen-Typ-I-Fasern, die einen fibroelastischen Netzverband bilden. Diese Anordnung schützt das Gefäß vor einseitigen Überdehnungen [ROHEN und LÜTJE-DRECOLL, 1999].

Die Versorgung der Gefäßwand erfolgt über das zirkulierende Blut durch Diffusion und bei größeren Gefäßen durch Vasa vasorum, die von der Adventitia bis zur Media vordringen und von Nerven begleitet werden [ROHEN und LÜTJE-DRECOLL, 1999].

Die großen und mittleren Koronararterien gehören ihrem Bau nach dem elastisch-muskulösen Typ an. Die kleinen Herzerarterien werden dem muskulösem Typ zugeordnet [SCHUMMER und HABERMEHL, 1984].

2.1.2.1 Funktionen des Endothels

Die besondere Reaktion des Endothels bei Verletzungen der Gefäßwand in Form der Restenose soll im folgenden näher auf seine physiologische und pathophysiologische Funktion betrachtet werden.

Das Endothel besitzt durch seine selektive Permeabilität die Funktion einer regulierbaren Barriere zwischen Intravasalraum und Gefäßwand. Diese Aufgabe kann es einerseits durch seine Struktur (einschichtiger Zellverband), andererseits durch seine metabolischen Fähigkeiten (intrazelluläre Verstoffwechselung permeationsfähiger Substanzen) erfüllen [GAEHTGENS, 2001].

Das Endothel übernimmt neben seiner Abdichtungsfunktion zudem noch die Aufgaben von Stofftransport und Regulation des Vasotonus. Es bildet Substanzen, die die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie die Blutgerinnung hemmen z.B. PGI₂, NO, Heparin, tPA [LIEBICH, 1993; GAEHTGENS, 2001].

Prinzipiell können zwei gegensätzliche Zustände des Endothels unterschieden werden, die BECKER et al. (2000) als anti- und prothrombotischen Status bezeichnen.

Im physiologischen (antithrombotischen) Zustand bewirkt das Angiothel

- eine Erhaltung der Vasodilatation
- eine Verhinderung der Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten
- eine Unterdrückung der Gerinnungskaskade

- eine Antagonisierung der inflammatorischen Prozesse von Leukozytenaktivierung und –adhäsion

Im Gegensatz zum physiologischen Zustand steht der prothrombotische Status.

In diesen tritt das Endothel ein, wenn die Gefäßwand verletzt wird. Er ist charakterisiert durch:

- Vasokonstriktion
- Thrombozyten- und Leukozytenaktivierung und –adhäsion durch endotheliale Adhäsionsmoleküle
- Stimulation der Thrombinbildung
- Koagulation und Fibrinablagerung an der Gefäßwand
- Positive Beeinflussung von inflammatorischen Prozessen [BECKER et al., 2000]

Diese Funktionen werden durch bestimmte Mediatoren und Cytokine vermittelt, die vom Endothel produziert werden:

a) Nitric oxide (NO) oder endothelium derived relaxing factor (EDRF):

NO wirkt vasodilatatorisch, inhibiert die Adhäsion zirkulierender Thrombozyten und Leukozyten sowie die Transmigration der weißen Blutzellen und fängt freie Radikale [BECKER et al., 2000].

NO wird unter Ruhebedingungen von den Endothelzellen gebildet, aber auch hämoglobintransportiertes und in der Kreislaufperipherie freigesetztes NO übt einen ständig relaxierenden Einfluss auf die Gefäße aus [GAEHTGENS, 2001]. Vasokonstriktorisch wirkende, im Blut zirkulierende Substanzen wie Noradrenalin, Bradykinin und Thrombin unterhalten diese permanente, basale Ausschüttung des EDRF [MEYER et al., 2000a]

NO stimuliert die lösliche Guanylatzyklase in den glatten Gefäßmuskelzellen, die dadurch zur Produktion von zyklischem GMP (cGMP) angeregt werden, was eine Vasodilatation verursacht [MEYER et al., 2000a].

b) PGI₂ (Prostazyklin 2): Es wird aus den Endothelzellen freigesetzt, wirkt stark vasodilatatorisch und überdies hemmend auf die Thrombozytenaggregation. PGI₂ aktiviert die Adenylatzyklase und bewirkt über eine Erhöhung von cAMP eine Relaxation der Gefäßmuskulatur [GAEHTGENS, 2001].

c) Endothelium derived hyperpolarising factor (EDHF): Dieser Metabolit der Arachidonsäure führt im glatten Gefäßmuskel zu einem verminderten Kalziumeinstrom und reduziert damit dessen Kontraktilität.

- d) Endotheline (ET): Die im Körper vorkommenden drei Isoformen ET-1, ET-2 und ET-3 haben eine stark vasokonstriktorische Wirkung und stellen den funktionellen Antagonisten zu NO dar [GAEHTGENS, 2001].

2.2 Die Koronare Herzkrankheit (KHK)

2.2.1 Definition

Unter koronarer Herzkrankheit wird die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien verstanden [MEYER et al., 2000a] Sie führt zu einer Myokardischämie und äußert sich in Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder plötzlichem Herztod. Gelegentlich verläuft sie stumm [HOMBACH, 2001].

Die Atherosklerose oder Arteriosklerose (Arterienverkalkung) ist als bindegewebige, häufig herdförmige Verdickung (Atherom, Plaques) der Gefäßintima der Arterien definiert, die mit Ödem, Lipid- oder Kalkablagerung einhergeht [WIESNER und RIBBEK, 1991].

2.2.2 Epidemiologie

Nach Angaben der WHO ist die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache in der industrialisierten Welt. Häufig tritt sie bei Männern zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr und bei Frauen nach der Menopause auf [HOMBACH, 2001]. In Deutschland starben im Jahr 2000 knapp 400 000 Menschen an Erkrankungen des Kreislaufsystems, davon etwa 73 000 am Myokardinfarkt [STATISTISCHES BUNDESAMT DEUTSCHLAND, 2002].

2.2.3 Ätiologie und Pathogenese der KHK - Die Atherosklerose am Herzen

Ätiologisch ist die Erkrankung zu etwa 50% von nicht genetischen Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, Übergewicht und Diabetes mellitus abhängig [HOMBACH, 2001]. 50 % der Koronarkranken weisen eine familiäre Disposition auf; bei ihnen manifestiert sich die Krankheit früher als bei nicht vorbelasteten Personen [STRAUER, 1991]. All diese Kausalfaktoren führen zu Störungen des bradytrophen Perfusionstoffwechsels in den durch Diffusion ernährten Anteilen der Gefäßwand sowie zur Ausbildung von Mikrothrombosen an der Intima [DAHME und SCHRÖDER, 1990].

Begünstigt wird die Koronarsklerose nach Ansicht von MEYER et al. (2000a) durch die Bewegung der Kranzgefäße während der Herzaktion.

Prädilektionsstellen der Koronarsklerose beim Menschen sind bevorzugt die Anfangsteile der großen Koronargefäße, insbesondere die LAD und LCX. Auch in deren Ästen erster Ordnung finden sich häufig atherosklerotische Veränderungen, die bezüglich des Schweregrades aber deutlich geringer ausgeprägt sind als die der Hauptstämme. Die RCA ist weniger häufig betroffen [MEYER et al., 2000a]. In 80-95 % der Fälle ist die Stenose in den großen, extramuralen Koronargefäßen lokalisiert, nur bei 5-20 % in den kleinen Arterien und Arteriolen [STRAUER, 1991]. Häufig tritt die Koronarsklerose zeitgleich in mehreren Koronargefäßen oder deren Anteilen auf. Man bezeichnet dies als Mehrgefäßerkrankung [STRAUER, 1991].

Hinsichtlich der Pathogenese der Atherosklerose wird zum derzeitigen Stand der Forschung die „response-to-injury“-Hypothese favorisiert [ROSS, 1986; IP et al., 1990; RIEDE et al., 1995]. Danach treten atherosklerotische Reaktionen an der Gefäßwand auf, wenn eine entsprechende Vorschädigung des Endothels, beispielsweise durch entzündliche Veränderungen, Stoffwechselstörungen oder andere chemische und physikalische Insulte, erfolgt sind. Auch DAHME und SCHRÖDER (1990) sprechen der Atherosklerose eine Poly-ätiologie zu, da es sich bei dieser Vaskulopathie um das Ergebnis verschiedener, sich gegenseitig begünstigender Noxenwirkungen handelt.

Die hierdurch entstehenden Mikrothrombosen stellen den Ausgangspunkt der atherosklerotischen Veränderungen dar. Sie werden durch Endothel- und Intimaproliferationen beantwortet, die kissen- und bettartige Intimaverdickungen nach sich ziehen [DAHME und SCHRÖDER, 1990].

In diesem Initialstadium finden sich innerhalb der Gefäßwand zunächst Fettstreifen („fatty streaks“) sowie proliferierende, glatte Muskelzellen und Ansammlungen von Makrophagen in der Intima [ROSS, 1986]. Sie treten bereits im jugendlichen Alter auf und sind im Gegensatz zu den fortgeschritteneren Stadien rückbildungsfähig [STRAUER, 1991]. Im Gegensatz zu vielen Tieren ist die koronare Intima des Menschen bereits durch eingelagerte glatte Muskelzellen diffus verdickt, so dass diese bei der Bildung eines Atheroms nicht zwangsläufig aus der Media immigrieren müssen. Die glatten Muskelzellen bilden die kollagenen und elastischen Fasern in der Plaque, was durch eine Umwandlung vom kontraktilen in den sekretorischen Status ermöglicht wird. Zytologisch ist dieser Vorgang durch eine Reduktion des kontraktilen Apparates und Zunahme der Speicherfähigkeit gekennzeichnet [MEYER et al., 2000a].

Im weiteren Verlauf bildet sich eine halbmondförmig übereinander gelagerte, bindegewebige Matrix mit Kollagenen und elastischen Fasern, in die nach und nach Cholesterin in

gebundener und freier Form eingelagert wird (Atherom) [STRAUER, 1991]. Der schichtartige Aufbau spiegelt das schubweise Wachstum der Koronarsklerose wider, das sichere Prognosen über den Krankheitsverlauf unmöglich macht [MEYER et al., 2000a]. Mangels einer enzymatischen Abbaumöglichkeit beseitigen die Makrophagen die Fettakkumulation per Phagozytose und vollziehen eine Umwandlung zu sogenannten „Schaumzellen“. Das im Zytosol aus den Phagolysosomen freigesetzte Cholesterin ist nicht weiter abbaubar und kristallisiert nach ausreichend hoher Konzentration intrazellulär aus. Diese Cholesterinnadeln zerstören die Schaumzellen und umliegende Strukturen, was zu einer Nekrose des angrenzenden Gewebes führt [ROSS, 1986; RIEDE et al., 1995]. In größeren atherosklerotischen Beeten lassen sich häufig zusätzlich durch eine schlecht genährte Basis degenerative Veränderungen mit Nekrosen nachweisen. Diese weichen, nekrotischen Massen werden von einer oberflächlich gelegenen Kappe festerer Konsistenz bedeckt [ROSS, 1986; STRAUER, 1991]. Diese degenerativ veränderten Partien verkalken nicht selten, so dass die umfangreichen Kalkablagerungen oder sogar Verknöcherungen zu einer umschriebenen Starre der Gefäßwand führen [STRAUER, 1991].

Atherosklerotische Beete bewirken nicht sofort eine Lumeneinengung des Gefäßes, sondern entwickeln sich zunächst in Richtung Media [MEYER et al., 2000a].

Durch bestimmte Triggerfaktoren (erhöhte mechanische Belastung) kann die schützende Kappe einreißen (Polsterrisse), wodurch es zu Einblutungen in den Plaque, Thrombozyten- und Gerinnungsaktivierung und im schlimmsten Fall zum akuten Verschluss der Plaquestelle (Koronarthrombose) mit nachfolgendem Myokardinfarkt kommen kann. Sind die Thromben kleiner und verschließen die Lichtung nicht, nehmen sie eine Schlüsselstellung bei der instabilen Angina pectoris ein [MEYER et al., 2000a; HOMBACH, 2001].

2.2.4 Klinische Auswirkungen und Folgen der KHK

Die Koronarsklerose limitiert die myokardiale Sauerstoff- und Nährstoffversorgung, indem sie den Blutfluss vermindert [STRAUER, 1991].

Je nach Schweregrad und weiteren einflussnehmenden Faktoren kann sie klinisch stumm oder symptomarm verlaufen. Bisweilen prägt sie sich in unterschiedlichen Krankheitsbildern aus, von denen die Wichtigsten im folgenden kurz erläutert werden sollen:

Angina pectoris

Mit dem lateinischen Begriff „Angina“ werden Krankheiten bezeichnet, bei denen Verengungen auftreten und bei denen ein Gefühl der Beengung empfunden wird. Unter „Angina

pectoris“ versteht man im engeren Sinne die anfallsweise auftretenden Schmerzen in Form eines Enge- oder Reifengefühls um den Thorax beim Menschen (Stenokardie) [WIESNER und RIBBECK, 1991].

Ursächlich für diese Beschwerden sind Belastungen seelischer oder körperlicher Art, Kältereize, Schlafmangel und Nikotinabusus. Sie äußern sich als retrosternales Beklemmungsgefühl, Druck oder Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, die linke Halsseite oder in die epigastrische Region [HOMBACH, 2001].

Grob wird das Krankheitsbild in stabile und instabile Angina pectoris unterschieden. Bei der stabilen Form findet sich ein monoformer Beschwerdecharakter, der keinen Änderungen unterliegt, wogegen die instabile Angina pectoris symptomatisch und funktionell zwischen der stabilen Form und dem Myokardinfarkt einzuordnen ist. Anfallshäufigkeit, -dauer und -intensität nehmen hierbei zu [STRAUER, 1991].

Myokardinfarkt

Unter einem akuten Myokardinfarkt wird die Entwicklung einer meist irreversiblen Myokardnekrose infolge einer hochgradigen Stenose oder vollständigen Thrombose der zugehörigen Koronararterie verstanden. Ursächlich ist in den meisten Fällen eine bestehende Atherosklerose der Koronararterie, auf die sich ein Thrombus aufgrund eines Polsterrisses des Plaques aufsetzt. Der Myokardinfarkt stellt die dramatischste Ausprägung der instabilen koronaren Syndrome dar [MEYER et al., 2000a; HOMBACH, 2001].

In 80-90 % der tödlichen Infarkte besteht eine Koronarthrombose [MEYER et al., 2000a]. Sehr selten ereignet sich ein Infarkt aufgrund anderer Umstände. Dazu zählen z.B. entzündliche Veränderungen der Koronarien, spezielle Stoffwechselerkrankungen mit einhergehender Intimaverdickung, Spasmen, Ursprungsanomalien der A. coronaria sinistra und traumatische Verschlüsse [HOMBACH, 2001].

Die Größe des betroffenen Areals ist wesentlich von der Zeitdauer des Verschlusses, seiner Lokalisation innerhalb der Koronargefäße, der zum Zeitpunkt des Infarkts bestehenden Stoffwechselrate des Myokards sowie von der Ausbildung möglicher Kollateralen abhängig [HOMBACH, 2001]. Das Herzmuskelgewebe als hochdifferenzierte Struktur besitzt eine schlechte Regenerationsfähigkeit. Ist der kritische Punkt der Wiederbelebung des Myokards einmal überschritten, sind die betroffenen Herzmuskelfasern unwiederbringlich zerstört. Sie werden durch Narbengewebe ersetzt [STRAUER, 1991].

Ist der Infarkt letal, findet sich zumeist ein großes, kompaktes nekrotisches Areal, bei kleinen Infarkten eine netzförmige oder fleckförmige Veränderung des Myokards [MEYER et al., 2000a].

Auf der pathogenetischen Basis des Koronarverschlusses kommt es zu einer Unterbrechung der Blutversorgung, wobei das Myokard in den abhängigen Bereichen zunächst hypokinetisch und später akinetisch wird, so dass es sich während der Systole ausbeult. Die angrenzenden Gebiete versuchen diesen Funktionsausfall durch verstärkte Kontraktion zu kompensieren. Diese Kompensation ist bis zu einem geschädigten Gewebsanteil von ca. 40% möglich, wobei unterschiedliche Grade von Herzinsuffizienzen klinisch manifest werden. Bei Verlust von mehr als 40% kontraktiver Muskulatur tritt ein kardiogener Schock ein [HOMBACH, 2001].

2.2.5 Atherosklerose und Herzinfarkt beim Tier

Die Atherosklerose arterieller Gefäße ist nicht nur auf die Spezies Mensch beschränkt, spielt aber bei Tieren insgesamt eine untergeordnete Rolle. Insbesondere landwirtschaftlich genutzte Tiere erreichen nicht ihr natürliches Alter, so dass eine eventuell bestehende Gefäßwandveränderung klinisch nicht manifest wird [DROMMER, 1991]. Atherosklerotische Veränderungen treten häufig als komplikationslose Umstrukturierungen der Gefäßwand ohne Beeinträchtigung des Blutstromes und der Nährstoffversorgung des umliegenden Gewebes auf [DAHME, 1965].

Dem Menschen vergleichbare atherosklerotische Veränderungen treten bei Schweinen, Pferden, Vögeln, Ratten, Primaten sowie einigen Exoten und gelegentlich Karnivoren auf [DAHME und SCHRÖDER, 1990; DROMMER, 1991]. MULLER et al. (1992) beschreiben ihre Manifestation beim Schwein im Alter zwischen 4 und 8 Jahren. Auch LUGINBÜHL et al. (1966) berichten von der spontanen Atheroskleroseentwicklung bei alten Schweinen (8-14 Jahre), die im Bereich der Hirnarterien, Koronarien sowie A. iliaca und Aorta zu Veränderungen führen, die in Struktur und Aufbau den humanen atherosklerotischen Plaques gleichen bzw. stark ähneln. Funktionelle Beeinträchtigungen des Koronarkreislaufes konnten auch in dieser Studie nicht festgestellt werden.

Auch nicht altersabhängige Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. SCHULZ (1990) beschreibt jahreszeitlich bedingte Umbauprozesse in der Arterienwand des Schweines. Der

Gipfel des Plasmacholesteringehaltes im Blut ist im Winter zu finden, die höchste Wandstärke der Arterien im Frühjahr.

Inzwischen werden zahlreiche Spezies (Kaninchen, Primaten, Schweine, Ratten) zur Erforschung atherosklerotischer Prozesse verwandt. Bei diesen werden die entsprechenden Veränderungen experimentell durch cholesterinreiche Diäten induziert [MULLER et al., 1992].

Myokardinfarkte sind im Tierreich klinisch nicht relevant. Einerseits ist dies auf die geringe Inzidenz atherosklerotischer Veränderungen und andererseits auf die Varietät der Myokardversorgung (siehe Kap. 2.1.1.1) zurückzuführen. In seltenen Fällen kann ein Infarkt durch die Thromboembolie einer Koronararterie induziert werden, welche die Folge einer bakteriell bedingten Thromboendokarditis sein kann [DAHME, 1988].

2.3 Therapie der KHK

Das wesentliche Ziel der Therapie der KHK ist eine Verbesserung der myokardialen Sauerstoffbilanz, um eine physiologische Funktion des Erregungsleitungssystems und des Herzmuskels zu gewährleisten. Damit soll die klinische Symptomatologie verbessert und das Infarkttrisiko gesenkt werden [STRAUER, 1991; BÖTTIGER und FLEISCHER, 1994].

Die zwei wesentlichen Ansatzpunkte sind:

- a) die *konservative Therapie*, die eine mechanische und metabolische Entlastung des Herzmuskels gewährleisten soll und
- b) die *chirurgische Therapie*, die das Beseitigen einer stenotischen Koronarsklerose zum Ziel hat [STRAUER, 1991].

2.3.1 Konservative Therapie

Im weiteren Sinne fällt unter diesen Therapieansatz auch die metaphylaktische Ausschaltung der Risikofaktoren, wie Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und mangelnde Bewegung [STRAUER, 1991, HOMBACH, 2001].

Die konservative Therapie im engeren Sinne umfasst die antithrombotische und antiischämische Medikation [HOMBACH, 2001].

Antithrombotika

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben, nimmt die Ruptur eines Plaques und die nachfolgende Thrombusformation eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Koronarthrombose ein. Folgerichtig stellt die antithrombotische Therapie einen essentiellen Ansatzpunkt dar.

HOMBACH (2001) beschreibt Substanzen aus drei pharmakologischen Substanzgruppen:

- a) Nicht-steroidale Antiphlogistika – Azetylsalizylsäure (ASS/Aspirin®)

ASS führt über eine weitgehende Blockade der Thromboxan A₂-Synthese zu einer verminderten koronaren Thrombusbildung. Seine Wirksamkeit wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen und wird heutzutage bei allen Formen der KHK erfolgreich eingesetzt.

- b) Ticlopidin

Dieses Antithrombotikum wirkt erst nach etwa 4 Tagen über eine Freisetzung eines Metaboliten aus der Muttersubstanz, der die Thrombozytenaggregation durch die

Beeinflussung des ADP-abhängigen Aktivierungsmechanismus hemmt. Es wird in Kombination mit Aspirin[®] auch nach der Stentimplantation verwandt.

c) Antagonisten des Glykoprotein-(GP)-IIb/IIIa-Rezeptors

Als wichtigster Vertreter muss an dieser Stelle das monoklonale Antikörperfragment Abciximad genannt werden. Der Glykoprotein-(GP)-IIb/IIIa-Rezeptor stellt die Bindungsstelle für Fibrinogen dar, welches die Thrombozyten miteinander vernetzt. Durch Blockade dieses Rezeptors wird die Aggregationsfähigkeit herabgesetzt [MEYER et al., 2000b; HOMBACH, 2001]. Es wird bei instabiler Angina pectoris sowie nach Interventionen eingesetzt [HOMBACH, 2001].

Antiischämische Therapie

Auch hier lassen sich im wesentlichen drei Klassen unterscheiden [HOMBACH, 2001]:

a) Nitro-Vasodilatoren (NO-Donatoren)

Die Wirkung dieser Substanzgruppe wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt. Die Verbindungen setzen Stickstoffmonoxid (NO) als pharmakologisch wirksames Substrat frei, das die cGMP-Synthese an den glatten Gefäßmuskelzellen aktiviert und somit zur Vasodilatation führt [BÖTTIGER und FLEISCHER, 1994]. NO ist das Mittel der Wahl bei einem akuten Angina-pectoris-Anfall [STRAUER, 1991].

b) β-Rezeptoren-Blocker

Diese Arzneimittel blockieren die β-Rezeptoren des Herzens und reduzieren damit den adrenergen Antrieb des Herzens. Der sympathikusabhängige Kalziumeinstrom an der Herzmuskelzelle wird vermindert [UNGEMACH, 1997]. Herzfrequenz, Inotropie, Erregungsleitung und Erregbarkeit des Herzmuskels werden herabgesetzt und somit der myokardiale Sauerstoffverbrauch vermindert [BÖTTIGER und FLEISCHER, 1994; HOMBACH, 2001].

c) Kalziumantagonisten

Die extrazelluläre Kalziumkonzentration ist von entscheidender Bedeutung für die Muskulatur von Herz und Gefäßen, da es nach der Depolarisation der Herzmuskelzelle langsam durch die Zellwand einströmt und hier die

elektromechanische Kopplung induziert. Die Blockade der Kalziumkanäle verringert die Kontraktionsfähigkeit des Myokards [BÖTTIGER und FLEISCHER, 1994]. Man unterscheidet Kalziumantagonisten vom Benzodiazepin-Typ (ACE-Hemmer) wie Diltiazem, vom Dihydropyridin-Typ (Nifedipin) und vom Phenylalkylamin-Typ (Verapamil, Gallopamil). Es wird häufig eine Kombinationstherapie mit β -Blockern angestrebt [HOMBACH, 2001].

2.3.2 Chirurgische Therapie

2.3.2.1 Bypass – Operation

Unter einer Bypass-Operation versteht man die chirurgische Behebung einer atherosklerotisch bedingten Stenose in einer Koronararterie durch eine „Umleitung“ [LEITZ, 2001]. Dabei werden Brücken aus Venen (meist V. saphena magna) zwischen der Aorta ascendens und einem distal der Stenose gelegenen Gefäßabschnitt geschaffen, um von Ischämie und Infarkt bedrohte Myokardabschnitte zu revaskularisieren [MEYER et al., 2000b]. Der Eingriff erfolgt nach Sternotomie und nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine in Kardioplegie [LEITZ, 2001].

2.3.2.2 Angioplastieverfahren

2.3.2.2.1 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)

Das Prinzip

Das Prinzip der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) ist das Wiederherstellen der Myokardversorgung durch das Erweitern des Lumens im Stenosebereich des betroffenen Gefäßes mithilfe eines Ballonkatheters. Der Katheter wird über einen Zugang von einem peripheren Gefäß (A.carotis oder A. femoralis) in den stenosierte Bereich vorgeschoben und hier mit mehreren Atmosphären Überdruck dilatiert. Um das Handling zu verbessern und unnötige Endothelverletzungen durch den Katheter weitgehend zu verhindern, wird ein flexibler Draht über das Katheterlumen eingeführt, der während des Eingriffs als Führungsschiene dient [PARSI und PARSI, 2001].

Die Entwicklung

Die Grundlage für die moderne PTCA schufen bereits 1964 DOTTER und JUDKINS mit der Expansion von atherosklerotischen Aa. femoralis mit Hilfe von transluminalen Ballonkathetern.

Die Entwicklung des minimalinvasiven Verfahrens der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie durch GRÜNTZIG und KUMPE (1979) stellte eine willkommene Alternative zur aufwendigen und risikoreicheren Bypassoperation dar. Die neue Technik wurde 1977 in Zürich erstmals erfolgreich am Herzen eingesetzt [GRÜNTZIG et al., 1979].

In den folgenden Jahren gelang es, durch zunehmende Erfahrung und steuerbare, feinere Ballonkatheter die akute Erfolgsrate von 50-70% (1980) auf über 85% (1990) zu steigern [REIFART, 1995].

Seit Ende der achtziger Jahre ist die Ballonangioplastie weltweit als wirksame Reperfusionmethode selbst bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen anerkannt [REIFART, 1995].

Die Vorteile und die Indikation

Die initiale Erfolgsrate der PTCA liegt heute bei über 90 % [STAMMEN et al., 1991; ERBEL et al., 1995]. Definitionsgemäß wird eine Ballondilatation dann als erfolgreich gewertet, wenn der neue Stenosegrad nach der Aufdehnung weniger als 50% beträgt und es zudem zu keinen weiteren Komplikationen wie z.B. Dissektion gekommen ist [LEIMGRUBER et al., 1986].

Neben der hohen Erfolgsrate ist der relativ geringe Zeitaufwand bedeutsam, mit dem eine PTCA durchgeführt werden kann [BÖHM, 2000].

Die koronare Ballonangioplastie wird heute routinemäßig zur Behandlung der stabilen und instabilen Angina pectoris, des akuten Myokardinfarkts und der Eingefäß- und Mehrgefäßerkrankungen angewandt [IP et al., 1991; MEYER et al., 2000b].

Der Wirkmechanismus

GRÜNTZIG et al. (1979) gehen von der Annahme aus, dass alleine die Kompression des atherosklerotischen Plaquematerials in der Gefäßwand zu einer Lumenerweiterung führt. Postmortale Untersuchungen zeigten jedoch, dass der Erfolg der Angioplastie im wesentlichen auf Einrisse der Arterienwand beruht, die stets bis in den Bereich der Plaques und häufig auch bis in die Media reichen [GRAVANIS und ROUBIN, 1989]. Plastische Überdehnung und Verletzungen der Gefäßwand erweisen sich somit als Bestandteil und Voraussetzung einer erfolgreichen PTCA [MEYER et al., 2000b].

Problematik der PTCA

Der akute Verschluss

Die Gefahr eines akuten oder subakuten Verschlusses des dilatierten Bereiches wird von DETRE et al. (1990) mit 6,8% angegeben, wobei sich 4,9% direkt im Katheterlabor und 1,9% außerhalb dessen ereigneten. Auch WALLER et al. (1987) geben an, dass es bei ca. 5% aller Ballondilatationen von Koronarläsionen zu einem Verschluss der Koronararterie kommt.

Die Akutokklusion des dilatierten Gefäßes wird durch

- Dissektion,
- Thrombose,
- Spasmus,
- subintimale Blutungen

oder einer Kombination dieser Phänomene verursacht [WALLER et al., 1987; IP et al., 1991; BAYKAL et al., 1995].

Die Dissektion und der mit ihrem Auftreten regelmäßig assoziierte Thrombus wird für ca. 50% aller Akutokklusionen verantwortlich gemacht [IP et al., 1991].

Die Traumatisierung von endothelialen und subendothelialen Strukturen sowie atherosklerotischer Plaques oder bereits vorhandener wandständiger Thromben durch die Angioplastie zerstört die Barrierefunktion der inneren Gefäßwand. Es kommt zu einem Freilegen von thrombogenen Komponenten der extrazellulären Matrix z.B. Kollagen und Thromboplastin (tissue factor). Ihre Exposition gegenüber dem Blutstrom führt zur Bildung eines Abscheidungsthrombus [BAYKAL et al., 1995]. Letzterer bildet sich auch bei post-dilatativen Restenosen aus, die rheologische Störungen des Blutflusses begünstigen und durch die auftretenden Scherkräfte und Turbulenzen einer Vergrößerung des Thrombus Vorschub leisten [IP et al., 1991].

Die Vasokonstriktion im proximal und distal angrenzenden Gefäßabschnitt ist mit dem Ausmaß der Plättchenaggregation im dilatierten Bereich und dem Schweregrad der Verletzung positiv korreliert [STEELE et al., 1985; CHESEBRO et al., 1987; LAM et al., 1987]. Die Verletzungen des Endothels führen über den Verlust der Produktion des „endothelium derived relaxing factors“ (EDRF) zu einem Spasmus [URBAN et al., 1988; FURCHGOTT et al., 1980]. Der Vasospasmus tritt somit häufig zusätzlich zur Thrombusbildung auf und verstärkt damit die auftretende Ischämie. Subintimale Blutungen finden sich

vornehmlich bei Patienten, denen vor der Intervention thrombolytische Agenzien verabreicht wurden.

Die Restenose

Eine „Restenose“ im klinischen Sinne liegt dann vor, wenn in einer der routinemäßig vorgenommenen Koronarangiographien postoperativ eine Verringerung des initialen Weitungserfolges um mindestens 50 % diagnostiziert wird [HOMBACH et al., 1995].

Seit Einführung der PTCA hat sich die Akuterfolgsrate zwar deutlich verbessert, wogegen die Rezidivrate seither nicht entscheidend gesenkt werden konnte. Die Angaben über die in der Humanmedizin nach einer PTCA auftretenden Rezidivraten streuen in der Literatur zwischen 20-35% bei stabiler und 30-40 % bei instabiler Angina pectoris [LEIMGRUBER et al., 1986; FISCHMANN et al., 1994; ERBEL et al., 1995; SERRUYS et al., 1996].

Nach MEYER et al. (2000b) entwickeln sich 95% aller Restenosen innerhalb der ersten 6 Monate nach der Koronarangioplastie.

Pathogenese der Restenose

Die Pathogenese der Restenose ist ein bisher nicht vollkommen bekannter Prozess, der nach wie vor Gegenstand aufwendiger Forschungsprojekte ist. Allgemein akzeptiert ist inzwischen die multifaktorielle Genese des Restenosierungsprozesses [FORRESTER et al., 1991; IP et al., 1991; ROSS, 1993, EBERLI, 2001; NIKOL und HÖFLING, 2001]

Das Phänomen der Restenose nach Koronarangioplastie wird nach POST et al. (1994) als eine Kombination von *Remodeling* und *intimaler Hyperplasie* bezeichnet.

Unter Remodeling versteht man die plastischen und strukturellen Veränderungen der Arterienwand im Rahmen einer verletzungsbedingten Umgestaltung. GIBBONS und DZAU (1994) beschreiben das Remodeling als einen aktiven Prozess, bei dem Zellwachstum, Zellmigration und die Produktion sowie der Abbau von extrazellulärer Matrix beobachtet werden kann. POST et al. (1994) nehmen an, dass das Remodeling in den ersten Wochen nach der Intervention mehr zur Lumenreduktion beiträgt als die Neointimazubildung.

Diese Vorgänge koinzidieren in weiten Bereichen mit dem pathophysiologischen Prozess der Atheroskleroseentwicklung, wobei sich aber restenotische Läsionen von primären atherosklerotischen Plaques durch ihren eher fibrösen Charakter unterscheiden [CALIFF et al., 1991].

Somit wird die Restenose inzwischen als die Manifestation einer speziellen Form der Wundheilung im vaskulären Gewebe angesehen [FORRESTER et al., 1991]. Physiologische Wundheilung und pathologische Restenose unterscheiden sich nur im Ausmaß und in der Dauer der Reaktion [HOMBACH et al., 1995]. Folgerichtig wird der Prozess der Restenosebildung mit den Stadien der physiologischen Wundheilung verglichen [FUSTER et al., 1995; FORRESTER et al., 1991].

Diesem Prozess gehen der „elastic recoil“ des Gefäßes und die Thrombusbildung voran.

Elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand („elastic recoil“)

Die Lumenvergrößerung des intervenierten Gefäßabschnittes unterliegt innerhalb der ersten 24 h nach der PTCA einer elastischen Rückstellung, da die Kompression der Gefäßwand sowie die Dilatation des Gefäßsegmentes nur bedingt eine plastische Verformung darstellt. Dieses Phänomen wird auf die elastischen Eigenschaften der glatten Muskelzellen zurückgeführt [FUSTER et al., 1995].

POST et al. (1994) beschreiben zusätzlich das Phänomen eines „chronischen Recoil“, der sich Wochen nach der Intervention einstellt und wahrscheinlich auf einer kontraktilen Fibrose der Arterienwand, namentlich der Adventitia, beruht.

Thrombusbildung und –organisation

Jede Intervention zieht unabdingbar eine Denudation des Endothels sowie Läsionen in der Gefäßwand und damit eine Aktivierung der thrombozytären Aggregation und der Gerinnungskaskade nach sich [FORRESTER et al., 1991]. Dieses wird einerseits durch die Exposition von endothelialen und subendothelialen, thrombogenen Strukturen gegenüber dem Blutstrom und andererseits durch den Verlust der sekretorischen Eigenschaften des Endothels und dem ihr nachfolgenden Mangel an antithrombotischen Substanzen (z.B. EDRF, PGI₂, t-PA etc.) verursacht [FUSTER et al., 1995].

Sowohl Aufbau als auch das Ausmaß des Thrombus ist von verschiedenen Parametern abhängig:

Von entscheidender Bedeutung ist nach CHESEBRO et al. (1987) und LIU et al. (1989) die Verletzungstiefe des betroffenen Gefäßsegmentes. Auch SCHWARTZ et al. (1992a) zeigen, dass dem Verletzungsgrad besonders im Hinblick auf die Integrität der Lamina elastica interna (LEI) eine besondere Bedeutung zukommt. Die Verletzung dieser Struktur ist mit einem steilen Anstieg der Neointimaprolieration verbunden.

IP et al. (1990) unterscheiden zwischen drei Läsionsgraden:

Grad 1: Verlust der funktionellen Integrität der Endothelzellen ohne signifikante morphologische Veränderungen

Grad 2: Zerstörung des Endothels und der subendothelialen Strukturen bei intakter Lamina elastica interna (LEI) und intakter Media

Grad 3: Tiefgreifende Verletzung mit Schädigung von LEI und Media

Eine koronare Angioplastie verursacht in aller Regel eine Verletzung zweiten oder dritten Grades und ist regelmäßig von der Ausbildung eines makroskopischen Thrombus begleitet [IP et al., 1990].

Die Zusammensetzung des atherosklerotischen Plaques spielt eine entscheidende Rolle. So ist bekannt, dass der atheromatöse, lipidreiche Kern eines Plaques hochgradig thrombogen wirkt. Alle atherosklerotischen Veränderungen mit einem hohen Lipidgehalt sind mit einem signifikant erhöhten Risiko hinsichtlich einer akuten thrombotischen Reaktion assoziiert [FERNANDEZ-ORTIZ, 1994].

Ein bereits vorhandener, wandständiger Thrombus und die Veränderungen der rheologischen Bedingungen durch die Variation der Lumengeometrie nach PTCA stellen weitere wichtige Einflussfaktoren dar [FUSTER et al., 1995]. In den Bereichen, in denen die Gefäßwand erhöhten Scherkräften ausgesetzt ist, kommt es zu einer vermehrten Plättchenaggregation [IP et al., 1990].

Der entstehende Thrombus persistiert für etwa 24 Stunden und flacht während dieser Zeit zu einer vielschichtigen, kappenähnlichen Struktur ab [IP et al., 1990]. Er stellt die Matrix für die spätere Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen dar [FUSTER et al., 1995].

Aktivierung glatter Muskelzellen und Synthese der extrazellulären Matrix

Nach FORRESTER et al. (1991) und FUSTER et al. (1995) lässt sich dieser feingewebliche Prozess in mehrere Stadien aufteilen, die weitgehende Parallelen zum Wundheilungsverlauf (Entzündung, Granulation, Matrixbildung) aufweisen.

Insgesamt ist er durch die Verdickung der Neointima infolge der Akkumulation der glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix charakterisiert. Er wird in drei Stadien unterteilt:

Im ersten Stadium (1-4 Tage post operationem) steht als akutes Entzündungsgeschehen die Thrombogenese im Vordergrund, wie sie im vorherigen Abschnitt beschrieben wurde. Hierbei werden im Rahmen der Plättchenaggregation und der Anlagerung von Monozyten Mediatoren und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die die glatten Muskelzellen der Media zu Hypertrophie und Proliferation anregen [IP et al., 1990; HOMBACH et al., 1995].

Wenige Stunden nach der Endotheldenudation kommt es zudem zu einer Immigration von segmentkernigen Granulozyten und anderen Entzündungszellen, die wie die Thrombozyten die Fähigkeit zur Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren besitzen [IP et al., 1990].

Das zweite Stadium (4-14 Tage post operationem) ist histopathologisch durch die Migration der glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima und ihre dortige beginnende Proliferation charakterisiert [FUSTER et al., 1995]. Gleichzeitig wandern Endothelzellen von den lateralen Enden der verletzten Gefäßwandoberfläche ein und beginnen den Defekt zu verschließen [CLOWES et al., 1983]. Dies entspricht der Granulationsphase der Wundheilung.

Die komplexen und multifaktoriellen Prozesse, die die Vorgänge von Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen regulieren, sind nur unvollständig bekannt. Es besteht die Hypothese, dass ein funktionell intaktes Endothel die Media in einem „Ruhezustand“ hält, indem sie wachstumshemmende heparinähnliche Glykosaminoglykane produziert. Dies erklärt, dass die intimale Hyperplasie besonders in den Bereichen verstärkt auftritt, an denen die endotheliale Regeneration nach einer Verletzung zuletzt stattfindet [IP et al., 1991].

Zusätzlich verstärken thrombozyten-synthetisierte Faktoren wie Platelet derived growth factor (PDGF-AA), Plättchenfaktor 4, Epidermal growth factor (EGF), β -transforming growth factor (TGF- β) und Heparinasen den Vorgang. Letztere antagonisieren den Effekt des von den glatten Muskelzellen produzierten Heparansulfates (wachstumshemmendes Proteoglykan) [IP et al., 1991]. GIBBONS et al. (1994) postulieren, dass die aus dem Blut stammenden autokrinen und parakrinen Substanzen vorwiegend für die *Migration* und die aus den verletzten Gefäßwandzellen entstammenden Mediatoren für die *Proliferation* der glatten Muskelzellen verantwortlich sind.

Ab dem 14. Tag post operationem beginnt die dritte Phase. Hier schreitet die Proliferation der Myozyten weiter voran. Die glatten Muskelzellen haben ihren kontraktile Phänotyp während der Wanderung in die Intima abgelegt und sind nun zur Synthese von extrazellulärer Matrix (Kollagen und Elastin) befähigt, die diese Phase hauptsächlich kennzeichnet [SCHWARZ et al., 1995; FUSTER et al., 1995]. CLOWES et al. (1983) zeigen in einem „response to injury“-Modell an den Carotiden von Ratten, dass die absolute Anzahl der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand zwei Wochen nach der Intervention genauso hoch ist wie nach drei Monaten. Daraus schließen sie, dass die Verdickung der Neointima in dieser dritten Phase der Restenoseentwicklung vornehmlich Ergebnis der Produktion extrazellulärer Matrix ist.

Die Bedeutung von Mediatoren

Thrombin spielt eine zentrale Rolle bei der Reaktion auf eine Gefäßwandverletzung.

Es stimuliert die Reaktion vieler verschiedener Gefäßwand- und Entzündungszellen, indem es die Thrombinrezeptoren dieser Zelltypen aktiviert. Thrombin initiiert Plättchenaggregation, Chemotaxis von Monozyten und neutrophilen Granulozyten, Förderung der Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche von Endothelzellen sowie die Produktion von Mitogenen in Lymphozyten und glatten Muskelzellen. Zusätzlich fördert es die Expression von Prostazyklinen (PGI₂) und Tissue plasminogen activator (tPA) in Endothelzellen [BAYKAL et al., 1995].

2.3.2.2.2 Andere Angioplastieverfahren

Neben der PTCA existieren verschiedene andere Angioplastieverfahren, die im folgenden nur kurz erwähnt werden.

a) Hochfrequenzrotationsangioplastie (HFRCA)

HFRCA ist das zur Zeit klinisch am häufigsten verwandte Angioplastieverfahren neben der PTCA. Das System besteht aus einem diamantbesetzten Bohrkopf, der die fibrotischen und verkalkten Plaques mit hoher Umdrehungszahl abfräst, ohne dabei die Gefäßwand zu schädigen [EBERLI et al., 2001].

b) Excimer-Laser-Koronarangioplastie

Durch die Kombination der photochemischen, photothermischen und photomechanischen Eigenschaften eines in das Koronargefäß eingeführten Lasers erfolgt eine Ablation des unerwünschten Gewebes [EBERLI et al., 2001].

c) Direktionale Atherektomie (DCA)

Hierbei wird ein Katheter mit einem distal gelegenen, fenestrierten Metallgehäuse, in dem ein Schneidmesser angebracht ist, an die zu behandelnde Stenose herangeführt. Eine Ballondilatation bewirkt ein Anpressen des Messers an den Plaque. Das durch Rotation abgetragene Gewebe wird in der Spitze des Atherektomiekatheters deponiert [HOMBACH et al., 1995; EBERLI et al., 2001].

d) Hochfrequenzangioplastie (Radiofrequenzangioplastie, RFCA)

Eine an den Ort der Koronarstenose vorgeschobene Elektrode appliziert wie ein Elektrokauter kurzfristig einen Wechselstrom und pulverisiert hierdurch das überschüssige Gewebe [HOMBACH et al., 1995].

2.4 Strategien zur Reduktion der Restenoserate

2.4.1 Stentimplantation – Mechanische Hemmung der Restenosierung

2.4.1.1 Einführung

Die Definition

Ein Stent ist eine Endoprothese, die der Offenhaltung von röhrenförmigen Strukturen dient. Stents können in peripheren und koronaren Gefäßen, in Exkretionsgängen (z.B. Gallengänge, Harnwege) oder Hohlorganen wie zum Beispiel dem Ösophagus oder der Trachea eingesetzt werden. Unter Koronarstents im engeren Sinne versteht man röhrenartige Herzkranzgefäßimplantate, die zur mechanischen Abstützung kurzstreckiger atherosklerotischer Gefäßverengungen genutzt werden und die mit Hilfe eines Applikators implantiert werden [BROCKHAUS, 1999].

Der Name

Der Ursprung des Wortes *Stent* ist umstritten. Zum einen bezeichnete es bereits im 14. Jahrhundert im englischen Sprachraum Stützen, mit denen Fischernetze über Flüsse gespannt wurden, zum anderen wird spekuliert, dass die Bezeichnung auf den Zahnarzt Charles T. Stent zurückzuführen ist, der unterschiedliche Stützmaterialien für medizinische Anwendungen konstruierte [HAMM, 2000].

Die Entwicklung

Bereits zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts (1912) experimentiert der Chirurg Alexis Carrel mit Glasröhrchen, die er in die Aorta von Hunden implantiert [HAMM, 2000].

Die Geschichte der Angioplastie im engeren Sinne beginnt mit den Beobachtungen von DOTTER, der diese 1969 nach der Implantation von spiralförmigen Stützen aus Plastik und aus chirurgischem Stahl in die Poplitealarterie des Hundes publiziert. Die mit Plastikstents versehenen Elemente weisen starke Thrombosen auf, wogegen die metallenen Stents monatelang frei von Thrombosen bleiben. Die Stützen werden gut in die Gefäßwand integriert und von einer Neointimaschicht überzogen.

Die PTCA-Problematik des akuten Gefäßverschlusses und der Grad der auftretenden Restenose scheint bei den ersten Tierversuchen mit Stents deutlich vermindert [ROUBIN et al., 1987; SCHATZ et al., 1987; ROBINSON et al.; 1988]. Durch die Entwicklung einer

„idealen“ Gefäßstütze erhofft man sich, den Teufelkreis von arterieller Stenose, chirurgischer Intervention und nachfolgender Restenose zu durchbrechen [FISCHELL und STADIUS, 1991].

1987 veröffentlichten SIGWART et al. ihre vielversprechenden Ergebnisse über die Implantation von selbst-expandierenden Stents aus chirurgischem Stahl in koronare und periphere Gefäße beim Menschen. Zahlreiche Komplikationen hinsichtlich der Thrombenbildung lässt die Arbeitsgruppe jedoch von dem selbstaufspringenden Stent Abstand nehmen und im folgenden die Entwicklung eines ballon-expandierbaren Stents vorantreiben [ERBEL et al., 1995].

1989 veröffentlichen ERBEL et al. ihren ersten Erfahrungsbericht über ballonexpandierende Stents, die in Koronarien bei vier Patienten mit hochgradigen Veränderungen erfolgreich implantiert worden sind.

Zwei groß angelegte Studien (BENESTENT-Studie und STRESS-Studie) bestätigen die signifikante Überlegenheit der neuen vaskulären Endoprothesen gegenüber der PTCA, so dass die Stents fortan einen Siegeszug durch die Herzkatheterlabors antraten [FISCHMAN et al., 1994; SERRUYS et al., 1994].

Stents haben sich zu den wichtigsten mechanischen Hilfsmitteln der PTCA entwickelt und kommen heute bei über 50% der Koronarinterventionen zum Einsatz [EBERLI et al., 2001]. Jährlich werden weltweit mehr als eine Million Stents implantiert [HAMM, 2000].

2.4.1.2 Die Vorteile und die Indikation der Stentimplantation

Der entscheidende Vorteil der Stentimplantation ist die Verminderung des Restenosegrades. Die unerwünschte Neointimazubildung ist durch die klinische Einführung des Stents zwar nicht ausgemerzt worden, aber der Restenosegrad der gestenteten Gefäße hat sich um ca. 10% gegenüber der PTCA reduziert [FISCHMAN et al., 1994; SERRUYS et al., 1994; HOMBACH et al., 1995].

Der zweite wesentliche Vorzug des Stents ist sein Angreifen in einer frühen Phase der Restenoseentwicklung. Er ist durch seine Rigidität zur Blockierung der elastischen Rückstellkräfte und zur Verhinderung des Vasospasmus befähigt, so dass die durch den Ballon vorgegebene Aufdehnung aufrechterhalten werden kann [FISCHELL und STADIUS, 1991; ERBEL et al., 1995; FUSTER et al., 1995]. Notfallmäßige Bypassoperationen müssen seit dem Zeitalter der Stentimplantation wesentlich seltener durchgeführt werden [MEYER et al., 2000b].

Insgesamt treten Vasospasmus, Infektionen und entzündliche Prozesse selten nach Stent-implantationen auf [SIGWART, 1995].

Zudem muss erwähnt werden, dass dieses fortgeschrittene Angioplastieverfahren deutlich geringere Kosten als die Bypassoperation verursacht [SERRUYS et al., 1994].

Die Indikation

Stents werden im Rahmen akuter kardiologischer Notfälle angesichts eines drohenden oder manifesten Verschlusses des Gefäßes oder bei Komplikationen während der PTCA infolge von Spasmus oder Dissektion implantiert („bailout stenting“) [ERBEL et al., 1995; HOMBACH, 2001].

Sie verhindern die Akutokklusionen nach der Ballonangioplastie und ersparen damit dem Patienten häufig die Bypass-Operation. Darüber hinaus werden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislauf-Forschung auch primäre Stenosen, Bypass-Stenosen, Typ-C-Dissektionen ohne Ischämie, Rezidivstenosen, ein suboptimales PTCA-Ergebnis und die Rekanalisation von chronischen Verschlüssen als Indikationen angesehen [ERBEL et al., 1995; TOPOL und SERRUYS, 1998; MEYER et al., 2000b].

2.4.1.3 Qualitative Anforderungen an Stents – Der ideale Stent

Um ein optimales Handling und eine gute Funktion des Stents zu gewährleisten, ergibt sich ein idealisiertes Anforderungsprofil für die Gefäßprothesen. SCHATZ (1989), SIGWART (1990, 1995) und FISHELL und STADIUS (1991) formulieren die optimalen Eigenschaften eines idealen Stents wie folgt:

Flexibilität

Während der Intervention muss der nicht entfaltete Stent über den Führungsdraht geschoben werden und bis zum Erreichen seiner endgültigen Position gewundenen Gefäßverläufen folgen und Engstellen passieren. Hierbei darf das passierte Endothel möglichst nicht geschädigt werden. Andererseits soll die Prothese nach der Dilatation möglichst so starr, stabil und unbeweglich sein, dass auf der Oberfläche eine ungestörte Endothelialisierung ermöglicht wird.

Biokompatibilität

Um eine gute Biokompatibilität zu gewährleisten, sollte das Stentmaterial eine geringe Thrombogenität aufweisen und möglichst kurz mit dem strömenden Blut in Kontakt stehen (rasche Endothelialisierung). Folgerichtig ist eine wenig thrombogene Oberfläche von geringen Ausmaßen wünschenswert. Die Mehrzahl der Blutbestandteile sind negativ, die meisten Metalle aber positiv geladen, was zu einer Gerinnungsförderung führt. Negativ geladene Metalle aber sind, aufgrund ihrer geringen Korrosionsbeständigkeit, nicht als Stentmaterial verwendbar [White et al., 1992b]. Somit ist der entscheidende Ansatzpunkt die Verminderung der Oberfläche durch Polieren der Stents und durch eine geringe Struttdicke. Darüber hinaus war und ist die Beschichtung der Stents mit antithrombotischen Medikamenten ein wichtiger Ausgangspunkt vergangener und gegenwärtiger Forschung [EBERLI et al., 2001].

WHITE et al. (1992b) vermuten, dass die Potentialdifferenz die Einheilung des Stents beschleunigt, da nur durch eine Thrombusbildung der als Reparaturvorgang betrachtete Endothelialisierungsprozess initiiert wird. SCHATZ (1989) betont ebenfalls die Notwendigkeit einer - wenn auch möglichst geringen - Ausbildung eines Thrombus, der der Neointima als Matrix dienen soll.

Entfaltbarkeit

Um das Risiko eines zu geringen Stentlumens oder einer unerwünscht starken Expansion möglichst niedrig zu halten, muss der Stent eine verlässliche Entfaltbarkeit besitzen. Eine zu geringe Dilatation erhöht den Anteil der dem Blut präsentierten Oberfläche der Gefäßstütze und fördert damit die Gerinnung. Ferner besteht die Gefahr der Embolisation des Stents. Zu starke Aufdehnung führt zu einer tiefen Verletzung der Gefäßwand und damit zu einer verstärkten Intimazubildung [EDELDMANN und ROGERS, 1996].

Von einem Stent wird eine gleichmäßige radiale Expansionskraft erwartet, so dass eine ausgewogene Druckbelastung zwischen den einzelnen Gefäßwandbereichen erreicht wird [EBERLI et al., 2001]. SCHULZ et al. (2000) konnten im Tierexperiment belegen, dass Stentasymmetrie und Restenosegrad miteinander korrelieren. Das unterstreicht die Notwendigkeit, asymmetrische Stentexpansionen technisch möglichst weitgehend zu unterbinden.

Röntgenologische Darstellbarkeit

Die Visualisierung der Endoprothese ist ein wichtiges Kriterium zur Optimierung der Implantation. Sie ermöglicht eine korrekte Positionierung und macht den Stent auch bei nachfolgenden Untersuchungen wieder auffindbar. Die meisten Stentarten, insbesondere diejenigen aus chirurgischem Stahl, sind röntgenologisch schwer darstellbar [EBERLI et al.,

2001]. Andere Metalle wie Platin [MEYER et al., 2000b], Gold [RYBNIKAR, 1998] und Tantalum [WHITE et al., 1992b] sind zwar wesentlich besser sichtbar, verursachen aber hohe Kosten und sind thrombogen.

Atraumatisches Design

Darüber hinaus soll der Stent möglichst ein atraumatisches Design aufweisen, da die Struts einen wesentlichen Anteil an der Verletzung der Gefäßwand haben. Sie sollen ein niedriges Profil besitzen, so dass ein möglichst geringer proliferativer Stimulus gesetzt wird. [EDELMANN UND ROGERS, 1996; SIGWART, 1990].

2.4.1.4 Stentmodelle

Klinisch und experimentell bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Stentmodellen [TOPOL und SERRUYS, 1998]. ROGERS und EDELMANN beschreiben 1995, dass Stentoberfläche und -material sowie dessen geometrische Konfiguration entscheidender für die Restenoseentwicklung und Thrombogenese sind als die Operateur-bedingten Unterschiede. Auch HOFFMANN et al. (2002) bestätigen anhand einer groß angelegten Studie (311 Patienten mit sechs unterschiedlichen Stentgruppen) den Zusammenhang zwischen Stentdesign, Oberflächenbeschaffenheit und intimaler Hyperplasie.

Heute existiert eine große Vielfalt von Stents auf dem Markt. Sie können aufgrund unterschiedlicher Parameter wie Design, Zusammensetzung und Implantationsweise klassifiziert werden [KUTRYK und SERRUYS, 1999]. CARROZA und BAIM (2000) nehmen folgende Einteilung vor:

Selbstexpandierende Stents

Der Prototyp des selbstexpandierenden Stent - der Wallstent - ist der direkte Nachfolger des ersten von Sigwart implantierten Stents. Er ist ein Drahtstent, der durch eine schützende äußere Hülle in kollabierten Zustand auf einem vormontierten System geliefert wird. Nach Positionierung wird die Hülle entfernt, und der Stent entfaltet sich von distal nach proximal [CARROZA und BAIM, 2000]. Der Wallstent expandiert bis zu dem Punkt, an dem der Druck des umliegenden Gewebes größer ist als das Ausdehnungsbestreben des Stents [TOPOL und SERRUYS, 1998]. Er zeichnet sich durch eine exzellente Flexibilität aus,

allerdings muss bei der Planung der Intervention die relativ starke Verkürzung des Stents (15-20%) beachtet werden [KUTRYK und SERRUYS, 1999].

Ballonexpandierende Stents

a) Spulenförmige Stents („wire coils“)

Diese Gefäßstützen werden aus einem einzigen Metalldraht oder aus aneinandergereihten Ringelementen geformt [EBERLI et al., 2001]. Dadurch wird eine große Flexibilität erreicht, die aber mit mäßiger Stabilität und hoher Thrombogenität durch die relativ hohe Strutdicke erkauft wird [FISCHELL und STADIUS, 1991]. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist der besonders flexible Gianturco-Roubin-(GR)-Stent. Er besteht aus einem mäanderförmig um einen Ballon gewickelten Draht aus chirurgischem Stahl, der eine sehr lose Struktur aufweist [SIGWART, 1990; KUTRYK und SERRUYS, 1999]. Andere Vertreter sind der WIKTOR-Stent und der CrossFlex-Stent [KUTRYK und SERRUYS, 1999].

b) Röhrchenstents („slotted tube“/„coil-stents“)

Stents vom Röhrchentyp werden aus einem soliden Metallstück gefertigt. Die Gitterstruktur wird mit Lasertechnik oder Stanzen in hochkomplexen Arbeitsvorgängen geschaffen. Die hierbei entstehenden Kanten werden durch spezielle Poliervorgänge abgerundet, wobei sie nach wie vor einen kritischen Verletzungspunkt für Gefäßwand und Ballon darstellen. Der Vorteil dieser Systeme liegt in ihrer hohen radialen Kraft und guten zirkumferentiellen Abdeckung der Gefäßwand sowie ihrer geringen Strutdicke; ihr Nachteil in einem strukturbedingten Verlust an Flexibilität. Sie sind als vormontierte („gekrimpte“) Ballonsysteme oder einzeln erhältlich [EBERLI et al., 2001; SIGWART, 1990].

Der berühmteste Stent dieser Gruppe ist der Palmaz-Schatz-Stent. Er ist nach SIGWART (1990) der am besten tierexperimentell untersuchte Stent.

Auch der InFlow-Stent ist ein „slotted tube“-Stent aus chirurgischem Edelstahl, der in den vergangenen Jahren mehrmals verändert und getestet wurde [KONRAD, 2002; REIMER, in Vorb.; RIHM, in Vorb.; InFlow Produktinformation].

Neben den beschriebenen sogenannten *permanenten Stents* existieren auch noch *temporäre Stents*. Sie sind entweder explantierbar oder biodegradierbar.

Biodegradierbare, nicht metallische Stents sollen die Stabilität der Gefäßwand nur für den Zeitraum gewährleisten, in dem die Umbauvorgänge in der vaskulären Wand stattfinden

[SIGWART, 1995]. LABINAZ et al. favorisieren 1995 abbaubare Polymer-Stents gegenüber den Metall-Stents, da letztere thrombogener seien und damit eine aggressivere systemische Thrombosebekämpfung erforderten. Insbesondere ihrer Verwendung als beschichtete Stents wurde eine große Zukunft prophezeit. Bis heute sind die abbaubaren Stents zwar ein Teil der Stentforschung, sind aber klinisch von geringer Bedeutung, da sie nicht die ausreichende Stabilität aufweisen.

Explantierbare Stents werden aus „Memory-Metallen“ hergestellt, die auf Temperaturerhöhungen mit Änderungen ihres Expansionszustandes reagieren. Durch den Kontakt mit eingebrachter warmer Kochsalzlösung oder Kontrastmittel kollabieren sie und werden somit über einen Katheter entfernt [SIGWART, 1995].

2.4.1.5 Problematik der Stentimplantation

Seit Beginn der Stentimplantationen im Jahre 1986 haben sich im wesentlichen zwei Probleme herauskristallisiert [Hombach, 2001]:

- Der Akutverschluss durch Thrombose
- Die In-Stent-Restenose

Beide pathogenetischen Bilder treten auch bei der alleinigen Ballondilatation auf (siehe Kap. 2.3.2.2.1), dennoch unterscheidet sich die Verletzung, die der Gefäßwand durch eine Stentimplantation zwangsläufig zugeführt wird, von der Verletzung durch PTCA in mindestens 4 entscheidenden Punkten:

- 1) Die lokal entstehende Verletzung des Gefäßes durch den Strut ist wesentlich schwerwiegender und tiefer als die Druckbelastung durch den Ballon.
- 2) Der beim Stenting häufiger entstehende Thrombus stellt ein Gerüst für die nachfolgende Zellproliferation und Neointimabildung dar.
- 3) Die Gefäßwand ist einer permanenten Druckbelastung ausgesetzt, die zu einer Veränderung des Wandaufbaus führt.
- 4) Der Stent führt zu einem permanenten Fremdkörperreiz innerhalb des Gefäßes.

Diese Überlegungen stellen die Grundlage für die Veränderungen an Stentdesign, -material und -geometrie dar [EDELMANN und ROGERS, 1998].

Thrombose

Bei einer Stentimplantation wird die Thrombogenese in einem stärkeren Maß aktiviert als bei alleiniger Ballonangioplastie, da ein starker gerinnungsfördernder Reiz von dem Fremdkörper ausgeht und die Gefäßwandverletzung durch das tiefe Eindringen der Struts stärker ist.

Der akute Verschluss eines Stents direkt nach der Operation oder in den Tagen nach dem Eingriff war zunächst ein großes Problem. Er stellte anfangs die Achillesferse der Stentimplantation dar [ROUBIN et al., 1987; SIGWART, 1990] Somit wurde eine aggressive antithrombotische Therapie notwendig, die aufgrund des Risikos hämorrhagischer Komplikationen lange Krankenhausaufenthalte bedingte. Der Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus Heparin, Coumarin, Aspirin und Dipyridamol [SIGWART et al., 1987].

Die Thrombogenese ist wesentlich von dem optimalen Implantationsdruck abhängig, da eine korrekte Apposition der Struts an die Gefäßwand essentiell ist, um die Präsentation der gerinnungsfördernden Oberfläche des Stents zu vermindern. Diese Erkenntnis war ein wichtiger Fortschritt in der Reduktion der Stentthrombose [EBERLI et al., 2001]. Noch 1995 gibt HOMBACH das Risiko eines thrombotischen Verschlusses in einer Literaturübersicht mit 3-15% innerhalb der ersten 7-12 Tage und die Gefahr von Hämorrhagien an der Einführungsstelle der Schleuse mit 3-22% an.

Heute ist das Problem der *akuten* Thrombose (d.h. perioperativ und wenige Stunden danach) durch die optimierte antithrombotische Therapie weitgehend gelöst. Kombinationen von ASS und ADP-Rezeptorantagonisten mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorenblockern vermindern die akute Komplikationsrate bei Patienten mit niedrigem Risiko auf ca. 0,5-1% [MEYER et al., 2000b].

Subakute Thrombosierungen dagegen stellen sich meist erst nach der Entlassung des Patienten ein und sind nicht vorhersehbar. Sie stellen somit das größere Problem dar [EBERLI et al., 2001]. Bis zu einem Monat post implantationem können Thromben auftreten, zu 80% entstehen sie im Zeitraum zwischen Tag 1 und Tag 14 nach der Intervention [FISCHMANN et al., 1994; SCHÖMIG et al., 1996].

Die Inzidenz von Thromben ist auch von der Indikation des Eingriffs abhängig. So belegen KOMATSU et al. (1998), dass die Gefahr einer akuten Gerinnselbildung prinzipiell erhöht ist, wenn die Stentimplantation aufgrund einer vorangegangenen PTCA mit unzureichender Weitung erfolgt ist. Auch bei der Implantation bei einem Notfall-Patienten mit akutem Angina pectoris-Anfall (Bailout-Stenting) ist die Thromboserate erhöht [FISCHMANN, 1994].

2.4.1.6 In-Stent-Restenose

Wie bereits beschrieben, reduzieren Stents das Ausmaß der Restenose um ca. 10%. Dies wird durch eine initial größere Lumengewinnung („bigger-is-better“-Dogma) und durch die Hemmung des „elastic recoils“ bewirkt. Die neointimale Hyperplasie als zweiten entscheidenden Faktor der Restenoseentwicklung kann der Stent (ohne spezifische Beschichtung) nicht verhindern. Sie stellt das entscheidende noch zu lösende Problem dar [EDELMANN, 1998].

KOMATSU et al. (1998) belegen mit ihrer Studie, dass die pathogenetische Entwicklung der In-Stent-Restenose im Prinzip den Reparaturmechanismen nach der PTCA entspricht:

Sowohl bei PTCA als auch bei der Stentimplantation entsteht innerhalb von Minuten nach der Endotheldenudation ein Monolayer von Thrombozyten auf den geschädigten Bereichen. Nach einigen Tagen proliferieren glatte Muskelzellen und wandern aus dem Bereich der Tunica media in die Intima ein. Die über den Struts entstehenden Thromben werden von inflammatorischen Zellen infiltriert, die aus den Vasa vasorum und der Zirkulation im betroffenen Gefäßabschnitt „rekrutiert“ werden. Auch hier wandern glatte Muskelzellen ein und proliferieren, wobei der Grad der Einwanderung und Proliferation von dem Grad der initialen Entzündungsreaktion abhängt [SCHWARTZ et al., 1992a]. CARTER et al. (1994) und ELLIS et al. (1992) belegen eine positive Korrelation zwischen Schwere der Gefäßwandverletzung, Thrombusbildung und neointimaler Proliferation nach Gefäßstützenimplantation im Schweinemodell. Vergleichend betrachtet übertrifft sowohl das Maß als auch die Dauer der Zellproliferation und die Dauer der Beteiligung von mononukleären Zellen nach der Stentimplantation die Reaktionen nach PTCA allein [MEYER et al., 2000b; EDELMANN und ROGERS,1996].

2.4.2 Unterstützende Maßnahmen zur Verhinderung der Restenose

2.4.2.1 Brachytherapie

Unter Brachytherapie versteht man den Einsatz ionisierender Strahlung zur Hemmung der Proliferation der glatten Muskelzellen. Sowohl β - als auch γ - Strahlung kommen hier zur Anwendung. VERIN et al. (2001) konnten eine signifikante, dosisabhängige Restenose-reduktion nach β -Bestrahlung verzeichnen. Hierzu wurde eine β -strahlende Sonde mit Yttrium-90 endovaskulär eingeführt, und der Gefäßabschnitt, an dem die Intervention (PTCA oder Stent) vorgenommen wurde, lokal einer definierten Strahlendosis ausgesetzt.

Nach erfolgreichem Einsatz von γ -Strahlen (Iridium-192) nach PTCA im Schweinmodell [WAKSMAN et al., 1995], führten TEIRSTEIN et al. 1997 eine ähnliche Studie an 55 Patienten nach Stentimplantation durch. In beiden Fällen konnte eine dosisabhängige, signifikante Minderung der neointimalen Hyperplasie im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden.

Die Brachytherapie wird von HOLMES (1997) als vielversprechender, therapeutischer Ansatz beurteilt. Eine endgültige Bewertung ist bis heute nicht möglich, da die Langzeitwirkungen der radioaktiven Bestrahlung bisher nicht bekannt sind. TEIRSTEIN et al. (1997) geben eine mögliche Induktion einer strahleninduzierten Atherosklerose sowie eine potentielle Schädigung der umliegenden Gewebe (Knochenmark des Sternums, thorakale Lymphknoten) zu bedenken. Darüber hinaus muss von einem erhöhten thrombotischen Risiko infolge mangelnder Reendothelialisierung ausgegangen werden [MEYER et al., 2000b].

TEIRSTEIN (2001) betrachtet die Brachytherapie als einzige, bisher effektive Maßnahme zur Behandlung der In-Stent-Restenose.

2.4.2.2 Systemische medikamentöse Hemmung der Restenosierung

Die entscheidenden Ansatzpunkte im pathogenetischen Entstehungsprozess der Restenose sind die Thrombusentstehung und die Migration, Proliferation und Syntheseaktivität der glatten Muskelzellen. Pharmaka, die auf diese komplexen Vorgänge Einfluss nehmen können, sind potentiell in der Lage, den Restenosegrad zu senken [HOMBACH et al., 1995]. IP et al. forderten 1990, dass das optimale Arzneimittel zur Minderung der Restenoserate antithrombotische und/oder antiproliferative Eigenschaften besitzen müsste, ohne das hämorrhagische Risiko zu erhöhen. Keine derzeit bekannte Substanz kann diese Anforderung

vollständig erfüllen, so dass im letzten Jahrzehnt die Erforschung der optimalen, postinterventionellen Medikation Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war.

Antithrombotika

→ NSAID – Azetylsalizylsäure (ASS/Aspirin®)

Das wohl bekannteste Analgetikum ASS hemmt in geringen Dosierungen selektiv die Cyklooxygenase und verhindert damit die Bildung von Thromboxan A₂ [LÖSCHER, 1997]. ASS wird standardmäßig als Prämedikation und als Langzeittherapie bei Koronarinterventionen eingesetzt (100 mg/d über 6 Monate) [MEYER et al., 2000b]. Dies inhibiert effektiv die Thrombogenese, ist aber nicht zur Minimierung einer neointimalen Hyperplasie geeignet [SCHWARTZ et al., 1988].

→ Thrombinantagonisten

Heparin bewirkt als Kofaktor des Antithrombins III eine Komplexbildung mit Thrombin und anderen Faktoren der Gerinnungskaskade, die hierdurch gehemmt werden. Interventionen werden unter vollständiger Antikoagulierung durchgeführt. Hierzu werden dem Patienten ca. 10 000 I.E. Heparin injiziert [MEYER et al., 2000b]. Hinsichtlich der neointimalen Zubildung konnten BUCHWALD et al. (1992) eine signifikante Reduzierung der Restenoserate im Schweinmodell durch subkutane Applikation von Heparin erreichen. Subkutane oder intravenöse Behandlung mit Heparin nach PTCA konnten dagegen in Humanstudien keine verminderte Neointimaprolieration bewirken [ELLIS et al., 1989; BRACK et al., 1995].

Hirudin ist eine aus der Speicheldrüse des Blutegels gewonnene Substanz, die als direkter Thrombininhibitor wirkt. Mittlerweise wird es gentechnisch als rekombinantes Hirudin oder halbsynthetisch als PEG-Hirudin hergestellt [MARKWARDT, 1992]. Eine zweiwöchige Applikation von rekombinantem Hirudin nach PTCA an porcinen Koronararterien reduzierte signifikant die intimale Zubildung [GALLO et al., 1998]. SERRUYS et al. (1995) konnten in Humanstudien jedoch keinen restenosemindernden Einfluss feststellen.

→ Inhibition der Fibrinogenrezeptoren

Diese Substanzen besetzen die Bindungsstelle für Fibrinogen auf der Oberfläche von Thrombozyten (GP-IIb/IIIa) und gelten als die potentesten antiaggregatorischen Substanzen [NEUMANN und SCHÖMIG, 1999]. MEYER et al. (2000b) empfehlen den

routinemäßigen Einsatz von GP-IIb/IIIa-Antagonisten bei Koronarinterventionen. Allerdings kommen diese Substanzen aufgrund von Kostenerwägungen häufig nur bei komplizierten Interventionen zum Einsatz.

Für die klinische Verwendung ist der monoklonale Antikörper Abciximab (7E3) erhältlich [NEUMANN und SCHÖMIG, 1999].

→ Thienopyridinderivate (Ticlopidin/Clopidogrel)

Thienopyridinderivate inhibieren die ADP-vermittelte Plättchenaggregation. Sie reduzieren die Rate akuter und subakuter Komplikationen erheblich, ein positiver Einfluss auf die Restenosereduktion konnte bisher aber nicht nachgewiesen werden. [POPMA und KUNTZ, 2001].

Die Kombination von *Ticlopidin* und ASS führt durch einen synergistischen Effekt der Arzneimittel zu einer deutlichen Reduktion der subakuten Stentthrombosierung und der Blutungskomplikationen [LEON et al., 1998; SCHÖMIG et al., 1996]. Der Einsatz von Ticlopidin macht eine konsequente Überwachung des Blutbildes notwendig, da es zu Neutropenien führen kann [MEYER et al., 2000b].

Clopidogrel kann ebenfalls in Kombination mit ASS über einen Zeitraum von 4 Wochen nach der Stentimplantation verabreicht werden [MEYER et al., 2000b]. Sein Vorteil gegenüber Ticlopidin ist die geringere Inzidenz von Nebenwirkungen [POPMA und KUNTZ, 2001].

→ Prostazyklinanaloga (Iloprost)

Iloprost ist ein synthetisches Analogon des Prostazyklin (PGI_2), das die Adenylatzyklase der Thrombozyten intrazellulär aktiviert und damit die cAMP-Konzentration erhöht. Dies übt eine aggregationshemmende Wirkung aus [WHITE et al., 1992a]. Über die Effektivität hinsichtlich der Restenoseminderung herrscht eine uneinheitliche Meinung. KNUDTSON et al. (1990) konnten keine Verminderung der Restenoserate nach Kurzzeitapplikation von Prostazyklin über 48 h nach PTCA feststellen. Im Gegensatz hierzu konnte eine signifikante Verminderung der Neointimazubildung nach Implantation von mit Iloprost beschichteten Stents beim Schwein festgestellt werden [PRIETZEL, 1998].

Antiproliferative Substanzen

Die PDGF-Ausschüttung aus den Thrombozyten wird aufgrund seiner chemotaktischen und proliferativen Wirkung auf die glatten Muskelzellen als essentieller Prozess in der

Restenoseentwicklung betrachtet [IP et al., 1991; HOMBACH et al., 1995]. Die restenosemindernde Wirkung des PDGF- Rezeptorantagonisten *Trapidil* konnten LIU et al. (1990) im Kaninchenmodell belegen. Im humanmedizinischen Einsatz konnten diese Erfolge nicht reproduziert werden. SERRUYS et al. (2001) fanden nach 6-monatiger Gabe von *Trapidil* keine Verminderung der Restenoserate nach Stentimplantation (TRAPIST-Studie).

Der theoretische Ansatz, dass der Einsatz von Kortikosteroiden durch Hemmung der initialen Entzündung die Restenose vermindere, konnte im Humaneinsatz nach PTCA nicht bestätigt werden [ROSE und BEAUCHAMP, 1987; STONE et al., 1989]. Auch die Stentbeschichtung mit Dexamethason/Dexamethasonacetat ergab keine signifikante Reduktion der Restenose im Schweinemodell [KONRAD, 2002].

Vasodilatoren

Kalziumantagonisten wie Diltiazem und Verapamil vermögen die Ausbildung eines Vasospasmus, nicht jedoch die der Intimaproliferation zu unterbinden [O'KEEFE et al., 1991].

NO-Donatoren wie Molsidomin und Linsidomin zeigten in der ACCORD-Studie [LABLANCHE et al., 1997] eine geringe Verbesserung der angiographischen Langzeitergebnisse nach PTCA, klinisch konnte jedoch kein Unterschied verzeichnet werden.

ACE-Hemmer wie Cilazapril reduzieren die Frequenz der Restenose nach PTCA ebenfalls nicht [FAXON, 1995].

Zytostatika

VOISARD et al. (1993) haben den antiproliferativen Effekt von *Vincristin* an isolierten, glatten Muskelzellen des Menschen nachgewiesen. Insgesamt ist der systemische Einsatz von Zytostatika wegen seines antiproliferativen Effektes auf mitotische Gewebe (Knochenmark, Darmschleimhaut) als kritisch zu bewerten [HERMANNNS et al., 1991].

2.4.2.3 Lokale Gentherapie

An der Restenoseentwicklung sind verschiedene Wachstumsfaktoren und Mitogene beteiligt, die die Migration und Proliferation sowie die Syntheseaktivität der glatten Muskelzellen koordinieren. Die Modulation dieser Faktoren stellt den therapeutischen Angriffspunkt der molekularbiologischen Gentherapie dar [ROSS, 1993; HOMBACH et al., 1995].

Das Prinzip besteht darin, eine fremde DNA-Sequenz in die glatten Muskelzellen einzuschleusen, die dort je nach Beschaffenheit für eine bestimmte Aufgabe kodiert. Das genetische Material kann in Form nackter DNA, als Komplex mit verschiedenen Chemikalien oder innerhalb eines viralen Vektors transduziert werden.

Wird die zellfremde DNA in das Wirtszellgenom aufgenommen, spricht man von *Gen-integration*. Hierzu sind ausschließlich Retroviren befähigt. Das virale Genom wird wie jedes andere zelluläre Protein exprimiert. Der Vorteil dieser Methode ist eine Insertion mit einer persistierenden Genexpression über mindestens drei Jahre.

Verbleibt die DNA jedoch im Zytoplasma, bezeichnet man dies als *Transfektion*. Dieser Vorgang ist durch einen relativ kurzanhaltenden Effekt gekennzeichnet, da die eingeschleuste Gensequenz dem Abbau unterliegt [NIKOL und HÖFLING, 2001].

Die exprimierten Proteine sollen die Synthese von Wachstumsstimulatoren vermindern, die Produktion von Wachstumsinhibitoren fördern oder einen zytotoxischen Charakter besitzen [TOPOL und SERRUYS, 1998].

Zur Zeit befinden sich diese vielversprechenden Therapiekonzepte in Phase I der humanmedizinischen Erprobung. Ergebnisse stehen noch aus [NIKOL und HÖFLING, 2001].

2.4.2.4 Lokale Hemmung der Restenosierung - Stents als Träger von Arzneimitteln

Bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Geschichte der Stentimplantation zeichnete sich deutlich ab, dass die systemische Applikation von Medikamenten zur Reduktion der Restenose nicht ausreichend ist [LABINAZ et al., 1995]. Es wurden verschiedene Variationen zur lokalen Arzneimittelapplikation (z.B. Ballons mit Infusionskanälen, beschichtete Ballons) getestet, die aber nicht zu den erhofften Erfolgen führten.

Die Vision, Stents als lokale Arzneimittelträger (coated stents) fungieren zu lassen, festigte sich bereits zu Beginn der 90er Jahre [FISCHELL und STADIUS, 1991]. Noch 1995 befürchteten LABINAZ et al. aber, dass die Herstellung von mit antithrombogenen oder antirestenosierenden Medikationen beschichteten Stents technisch nicht durchführbar sei.

Die Liste der Materialien, die bisher zur Beschichtung von Stents getestet wurden, ist lang und wächst weiter. Allen gemeinsam ist der Versuch, eine biologisch inerte Barriere zwischen der Stentoberfläche und dem fließenden Blut herzustellen (Biokompatibilität) und die Neointimahyperplasie durch die lokale Applikation therapeutischer Wirkstoffe weitgehend zu reduzieren [TANGUAY et al., 1994; TOPOL und SERRUYS, 1998]. Die aufgebracht Substanzen dürfen die Proliferation allerdings nicht so stark hemmen, dass eine Einheilung

des Implantats behindert wird. Um biologisch inert zu sein, muss der Stent von einer dünnen Neointimaschicht überzogen werden.

Die Beschichtung mit antithrombogenen Substanzen wie Heparin und Hirudin war und ist Gegenstand intensiver Forschung. BAILEY et al. hatten bereits 1992 heparin-beschichtete Palmaz-Schatz-Stents im Rattenmodell implantiert und gegenüber der „unbeschichteten“ Kontrollgruppe eine verminderte Thromboserate beobachtet. HARDHAMMAR et al. konnten diese Ergebnisse 1996 im Schweinemodell bestätigen. Nach Erscheinen der BENESTENT II-Studie [SERRUYS et al., 1996] etablierten sich heparinbeschichtete Stents, so dass heute drei unterschiedliche Modelle im klinischen Gebrauch sind [TOPOL und SERRUYS, 1998].

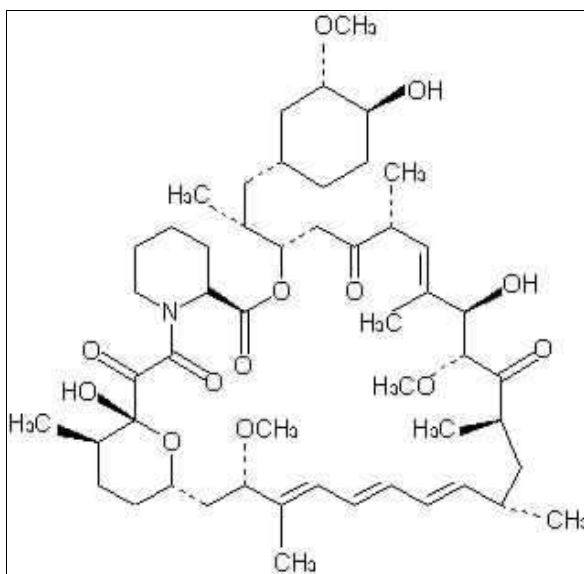
Darüber hinaus ist ein mit Phosphorcholin beschichteter Stent erhältlich. Phosphorcholin ist ein Bestandteil biologischer Membranen, so dass der Stent keine Fremdkörperreaktion induziert [TOPOL und SERRUYS, 1998].

Zahlreiche weitere Substanzen sind getestet worden oder befinden sich noch in der Erprobung. Hierzu zählen aufgebrauchte Arzneimittelzubereitungen beispielsweise Polylaktide mit inkorporierten Thrombin-Inhibitoren [ALT und SELIGER, 1998; HERRMANN, 1999; ALT, 2000] oder kortikoidhaltige Beschichtungen [KONRAD, 2002; RIHM, in Vorb.]. Auch Metallbeschichtungen mit Gold wurden ausgiebig getestet, konnten sich im klinischen Einsatz jedoch nicht bewähren [RYBNIKAR, 1998; KASTRATI, 2001].

Von besonderem Interesse sind die jüngsten Studien eines mit Sirolimus beschichteten Stents, dessen exzellenten Ergebnisse den Ansatz, Stents mit Immunsuppressiva zu coat, sehr vielversprechend erscheinen lassen.

Sirolimus

Die von *Streptomyces hygroscopicus* produzierte Substanz Rapamycin (Sirolimus/-



Rapamune[®]) wurde Mitte der 70er Jahre in Erdproben entdeckt. Die antimikrobiellen und antimykotischen Eigenschaften dieses Makrolids erregten das Interesse der Wissenschaftler, doch die Entdeckung seiner starken immunsuppressiven Wirkung verhinderte seine klinische Einführung als Chemotherapeutikum. Erst gegen Ende der 80er Jahre machte man sich den hemmenden Einfluss auf die T-Zellen in der Transplantationsmedizin zunutze

[TEIRSTEIN, 2001]. GREGORY et al. (1993)

stellten bei der Transplantation von

Abbildung 3 Strukturformel Tacrolimus (nach MUTSCHLER, 2001)

Rattenherzen als Nebenbefund eine verminderte Neointimazubildung in den Koronararterien fest und untersuchten nachfolgend den Einfluss einer systemischen Sirolimusapplikation auf die intimale Proliferation im „response-to-injury“-Modell an Carotiden der Ratte. Ihr positives Ergebnis bestätigten GALLO et al. (1999) im porcinen Stent-Restenose-Modell. In Zusammenarbeit mit der Industrie entwickelten SUZUKI et al. (2001) einen Sirolimusbeschichteten Stent und fanden im Schweinemodell eine 51%ige Reduktion des Restenosegrades im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die nahezu fehlende intimale Proliferation nach Implantation dieser neuen Stents in die Koronararterien beim Menschen durch SOUSA et al. (2001) übertraf alle Erwartungen. In der ersten vorliegenden randomisierten doppelgeblindeten RAVEL-Studie [MORICE et al., 2002] wurden die neuen Stents erstmals an 238 Patienten kontrolliert untersucht. Die Ergebnisse wiesen eine Restenose von 0% und ein völliges Fehlen von klinischen Komplikationen auf. Die ersten Ergebnisse der nachfolgenden, größeren SIRIUS-Studie wurden im Mai 2002 vorgestellt. Die Rate der In-Stent-Restenose war der RAVEL-Studie gegenüber mit 2% vergleichbar niedrig, allerdings liegen noch nicht alle Ergebnisse vor. Diese bahnbrechenden Ergebnisse geben Anlass zu der Hoffnung, ein wirklich effektives Therapiekonzept gefunden zu haben. Dennoch gilt es die Langzeitergebnisse abzuwarten [SICK et al., 2002].

Sirolimus bindet an das FK506-BindingProtein 12 (FKBP 12) und hemmt den Zellzyklus durch Erhöhung des Zellzyklusinhibitors p27 und Hemmung von Zyklin. ZOHLNHÖFER et al. (2001) fanden eine Veränderung der Genexpression in humanem, koronarem Neointimagewebe, bei der eine deutlich erhöhte Anzahl von FKBP 12 zu verzeichnen war. Die zytostatische Wirkung ist damit auf die glatten Muskelzellen und die Lymphozyten beschränkt, so dass die Reendothelialisierung ungestört verlaufen kann [SICK et al., 2002]. Zusätzlich wirkt Rapamycin antiphlogistisch, was auf die Hemmung proinflammatorischer Zytokine zurückgeführt wird [SOUSA et al., 2001].

Tacrolimus

Tacrolimus (FK506/Prograf®) ist ein stark lipophiles Makrolid-Lacton, das von *Streptomyces tsukubaensis* synthetisiert wird und in der Transplantationsmedizin als Immunsuppressivum eingesetzt wird [MUTSCHLER, 2001]. Es wurde 1984 von japanischen Wissenschaftlern

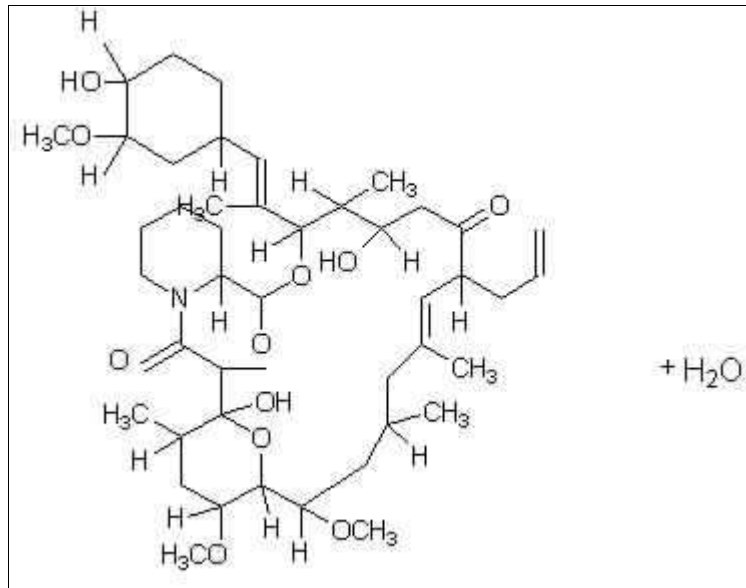


Abbildung 4 Strukturformel Tacrolimus (nach MUTSCHLER, 2001)

entdeckt. Die immunsuppressive Wirkung von FK506 beruht auf der Hemmung der zellvermittelten und humoralen Immunantwort [FUJISAWA PRODUKTINFORMATION].

Wie Ciclosporin und Sirolimus bindet es an einen zytosolischen Rezeptor (Immunophilin FKBP 12) und bildet mit diesem einen Komplex [RESCH und SZAMEL, 2001]. Dieser Komplex hemmt die kalziumabhängige Protein-Phosphatase-Aktivität des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes. Letzterer bewirkt in den T-Zellen normalerweise die Abspaltung von zwei Phosphatgruppen vom „Nukleären Faktor aktivierter T-Zellen“ (NF-AT), so dass dieser Transkriptionsfaktor in den Zellkern verbracht werden kann, um dort die Synthese von Interleukin 2 einzuleiten. Interleukin 2 bewirkt während der Immunantwort die klonale Vermehrung der T-Zellen [FUJISAWA PRODUKTINFORMATION].

Tacrolimus ist 50-100fach potenter als Ciclosporin, was durch eine erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen erkauft wird. Im Vordergrund steht hierbei die Nephrotoxizität, es können bei systemischer Applikation auch neurotoxische Störungen und depressive Zustände auftreten [KAEVER und RESCH, 2000].

Polymere

Die Wirksamkeit eines beschichteten Stents als lokales Arzneimittelträgersystem ist maßgeblich von der dosierten Freisetzung des Medikaments abhängig. Dies kann durch Diffusion oder durch schrittweisen Abbau eines Trägermaterials erfolgen [TOPOL und SERRUYS, 1998]. Eine Beschichtung mit biodegradierbaren Polymeren wie Polyglykolsäure oder Polylaktat (PLA) eignet sich gut zur ausreichend protrahierten Freisetzung der

Wirksubstanz in gleichbleibender Konzentration. Zudem sind die Substanzen inert, biokompatibel und nicht toxisch [TANGUAY et al., 1994]. Sie werden zur Herstellung resorbierbaren Nahtmaterials sowie als Trägersubstanz für lokal applizierte Pharmaka verwandt [LABINAZ et al., 1995]. Die Polymerbeschichtung von Stents mit inkorporiertem Arzneimittel wird inzwischen als gängige Praxis angesehen. Sie findet in den meisten Studien Anwendung [FARB et al., 2001; SUZUKI et al, 2001; MORICE et al., 2002].

Die beim Polylaktidabbau entstehende Entzündungsreaktion ist der Abbaugeschwindigkeit proportional und ist im histologischen Bild durch Makrophagen und Riesenzellen gekennzeichnet. Im Vergleich mit Polyhydroxybutyrat ist die Gewebereaktion auf PLA schwächer ausgeprägt. PLA ist innerhalb von 6 Monaten zu 99% abgebaut [GOGOLEWSKI, 1993].

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss einer antiproliferativen Koronarstentbeschichtung mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus (Prograf®) auf die Restenoserate im Schweinmodell zu untersuchen. Ob die lokale Freisetzung des Wirkstoffs aus einer biodegradierbaren Beschichtung (PLA) eine Reduktion der intimalen Proliferation erbringt, wird mit Hilfe von angiographischen, histomorphometrischen und histomorphologischen Methoden durch den Vergleich mit einer Kontrollgruppe geprüft. Darüber hinaus soll die Gewebeerträglichkeit des Stents untersucht werden.

Im Hinblick auf die jüngsten, aufsehenerregenden Ergebnisse durch den Rapamycinbeschichteten Stent ist diese Studie von besonderem Interesse, da beide Immunsuppressiva der gleichen pharmakologischen Gruppe angehören und ein sehr ähnlicher Wirkmechanismus vorliegt (siehe auch Kapitel 2.4.2.4).

Der Tierversuch wurde gemäß § 8(1) des Deutschen Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 bei der Regierung von Oberbayern angezeigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere und Haltungsbedingungen

Für die 4 Wochen-Studien werden insgesamt 8 klinisch gesunde Schweine (weiblich, männlich-kastriert; Deutsche Landrasse) mit einem mittleren Gewicht von 22,76 kg und einem Durchschnittsalter von ca. 2 Monaten eingesetzt. Die Tiere stammen aus einem staatlich anerkannten Zuchtbetrieb. Sie werden dort in Gruppen auf Vollspaltenböden gehalten.

Für die Drei- und Sechs-Monatsstudie werden jeweils 4 Tiere der Rasse Minipig mit einem durchschnittlichen Gewicht von 65,63 kg eingesetzt.

Somit werden insgesamt 16 Tiere für die Studie verwandt. Die Tiere werden einige Tage vor der Implantation in den Tierbereich des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung gebracht. Ihre Aufstallung erfolgt dort nach dem Wiegen in kleinen Gruppen (3 bis 5 Tiere) in ca. 10 m² großen, einstreulosen Einzelboxen auf planbefestigtem Gumminoppenboden. Die Raumtemperatur wird zwischen 18 und 21 °C gehalten, und die

relative Raumfeuchte beträgt ca. 60 %. Die Beleuchtungsverhältnisse werden durch einen Tag-Nacht-Rhythmus mit maximal 300 Lux geregelt.

Spätestens 18 h vor Beginn der Implantation beginnt die präoperative Nahrungskarenz, wobei weiterhin freier Zugang zu Tränkwasser besteht.

Bei ungestörtem Allgemeinbefinden werden die Tiere ein bis zwei Tage nach der Operation in den Zuchtbetrieb zurücktransportiert, wo sie ca. 26 Tage bzw. 3 oder 6 Monate bleiben. Zur Opferung werden die Tiere erneut in die Stallungen des Instituts gebracht, wo ihnen wiederum spätestens 18 h vor der Narkose das Futter entzogen wird.

3.2.2 Versuchsplan

Insgesamt werden 17 Tiere für den Versuch eingesetzt. Aufgrund der Erfahrung des Operateurs mit interventionellen Operationsmethoden im humanmedizinischen Bereich und bereits erfolgreicher, vorangegangener Versuche am Swine-over-stretch-Modell wird auf Vorversuche verzichtet. In diesem bewährten Modell werden die Stents mit Überdruck implantiert, um eine Gefäßwandverletzung zu induzieren, die hinsichtlich ihres Thrombogenitätsgrades der Verletzung eines atherosklerotischen Plaques vergleichbar ist.

Pro Tier werden zwei Stents jeweils zwischen den Koronararterienstämmen LAD und LCX zufällig verteilt implantiert. Für die koronare Implantation werden 12 mm lange InFlow Dynamics Stents (Fa. InFlow Dynamics, München) mit neuem Zellendesign verwendet. Die Gesamtzahl der implantierten Stents beträgt 32, wobei die Kombination der zwei verschiedenen Stenttypen (Tacrolimus/PLA beschichtet, Stahl) mit den drei unterschiedlich langen Implantationszeiträumen (4 Wochen, 3, 6 Monate) sechs Versuchsgruppen ergibt (Tabelle 1).

Der Stent der Gefäßnummer 262 LAD war bei der Opferung nicht auffindbar, so dass die Gesamtzahl der ausgewerteten, stenttragenden Gefäße 31 beträgt.

Tabelle 1: Versuchsplan (**DL: Deutsche Landrasse, oO: ohne Ohrmarke, ERS: Ersatztier**)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Versuchs- zeitraum	Beschichtung	Tiernummern - Gefäß		Σ	Σ der Stents (gesamter Versuchszeitraum)
4 Wochen (DL)	<i>Tacrolimus</i>	23014 – LCX	23061 – LCX	8	16
		23032 – LCX	23069 – LCX		
		23033 – LAD	23078 – LCX		
		23061 – LAD	23098 – LCX		
	<i>Stahl</i>	23014 – LAD	23078 – LAD	8	
		23032 – LAD	23096 – LCX		
		23033 – LCX	23096 – LCX		
		23069 – LAD	23098 – LAD		
3 Monate (Minipig)	<i>Tacrolimus</i>	263 – LAD	oO – LCX	6	8 (9*)
		265 – LCX	oO - LAD		
		265 – LAD	ERS – LCX		
	<i>Stahl</i>	263 – LCX		2	
6 Monate (Minipig)	<i>Tacrolimus</i>	258 – LCX	51 – LAD	6	8
		262 – LCX	272 – LCX		
		51 – LCX			
	<i>Stahl</i>	272 – LAD		2	
		258 - LAD			

(* Tier 266 post operationem verstorben)

3.2.3 Versuchsdurchführung

3.2.3.1 Stent



Abbildung 5: InFlowDynamics-Stent mit „StarFlex“-Design

Für die Stentimplantation werden „StarFlex“- InFlow Dynamics Stents (InFlow Dynamics AG, München) verwandt. Im nicht expandierten Zustand hat der Stent einen Durchmesser von 2 mm und eine Länge von 12 mm, die sich nach vollständiger Expansion (5 bar) um ca. 5% verkürzt. Er besteht aus geprüfem medizinischen Edelstahl (316L). Das neue Design ist durch gebogene Enden und multizellulare

Mittelsegmente gekennzeichnet, welche ein minimales Verletzungsrisiko und eine geringe Oberfläche gewährleisten sollen.

3.2.3.2 Beschichtung

Als Grundlage für die Beschichtung dient ein Polylactid-Carrier. Die Feststoffmischung bestehend aus 20% pulverförmigen Tacrolimus (FK 506, Fa. Fujisawa) und 80% pulverförmigen Poly(D,L)-lactid (PLA) R203 (Fa. Boehringer, Ingelheim) wird in Chloroform durch Vortexen vollständig gelöst und durch einen Sterilfilter (Microsart, Fa. Sartorius) mit einer Porengröße von 2 μm gepresst, um Keimfreiheit zu erreichen. Die Beschichtung erfolgt unter aseptischen Umgebungsbedingungen in einem Reinraum in einer Sterilbank mit Laminar-Air-Flow. Die Stents werden mit einem Drahthäkchen aus chirurgischem Edelstahl am Ende aufgenommen, in die Beschichtungslösung (Dip Coating) getaucht und durch Schwenken an der Luft getrocknet. Dieser Vorgang wird ein zweites Mal wiederholt, wobei man nun den Stent am anderen Ende aufnimmt, um sicherzugehen, dass keine unbeschichteten Stellen zurückbleiben.

Während der Trocknung verdunstet das Chloroform vollständig und es bleibt ein homogen verteilter, durchsichtiger Beschichtungsfilm mit einer Dicke von ca. 10 μm zurück, der zwischen 40 und 120 μg Tacrolimus enthält. Nach der Trocknung werden die Stents in Standardreaktionsgefäßen (Fa. Eppendorf, Hamburg) gegeben und in Folie doppelt verpackt.

3.2.3.3 Operationsvorbereitung, Prämedikation

Die Versuchstiere werden vor Operationsbeginn einer eingehenden Untersuchung hinsichtlich ihrer Versuchstauglichkeit unterzogen. Hierbei werden die Parameter Haltung, Verhalten (einschließlich Futter- und Wasseraufnahme und Kot- und Harnabsatz), Ernährungszustand, Habitus, Atmung, Temperatur, Pulsfrequenz und –qualität und Schleimhautbeschaffenheit der Maulhöhle, Bindehäute und Nasenöffnung untersucht. Es wird eine Herzauskultation und eine Beurteilung der kapillären Rückfüllungszeit vorgenommen.

Wie bereits beschrieben erhalten die Tiere ab spätestens 18 Stunden vor der Operation keine Nahrung mehr.

3.2.3.4 Anästhesie

Zur sedativen und anticholinergen Prämedikation werden 2 mg/kg KGW Azaperon (Stresnil[®]), 10 mg/kg KGW Ketaminhydrochlorid (Narketan[®] 10) und 0,05 mg/kg KGW Atropinsulfat aus einer Mischspritze intramuskulär in die seitliche Halsmuskulatur injiziert. Nach Eintritt tiefer Sedation nach etwa 8 bis 10 Minuten wird an beiden Ohren ein Venenverweilkatheter (Venflon 2[®], Firma Ohmedia, Helsingborg, Schweden) in die V. auricularis gelegt. Eine hierbei entnommene EDTA-Blutprobe dient der Erstellung eines roten und weißen Blutbildes, die in dem Blutanalysegerät (Hematology Series Cell Counter, System 9000, Fa. Baker Diagnostics) später untersucht wird. Um Intubationsfähigkeit zu erzielen, erfolgt über den Katheter eine Injektion von 10 bis 15 mg/kg KGW Narkobarbital (Eunarcon[®]). Nach Intubation mit einem Endotrachealtubus (Kf. 6,5-9,0, Fa. Rüschi) wird die linke Halsseite des Tieres großzügig rasiert, gewaschen und desinfiziert. Als antibiotische Prophylaxe dienen 5 bis 15 mg/kg KGW Oxytetracyclin (Terramycin[®]), dessen Applikation intramuskulär in die lange Sitzbeinmuskulatur erfolgt.

Das Tier wird auf einem OP-Wagen liegend in den Operationssaal verbracht und in Rückenlage auf dem Operationstisch ausgebunden. Initial verabreicht der Anästhesist 0,05 mg/kg KGW Fentanyl (Fentanyl Janssen[®], Fa. Cilag) und ein Propofol (Disoprivan[®])-Bolus 2%ig (4 bis 8 mg/kg KGW) intravenös. Die Propofoldosis wird individuell so bemessen, dass das Tier seine Spontanatmung verliert und das Schwein an ein Beatmungsgerät angeschlossen werden kann (Elvira, Fa. Hoyer-Engström, Achim, Schweden).

Als weiterführende Narkose findet die tiefe intravenöse Anästhesie (TIVA) Anwendung. Sie besteht aus der Injektion von 0,025 mg/kg KGW/h Fentanyl (Fentanyl[®]Janssen) und einer perfusorgesteuerten intravenösen Applikation von Propofol (6 bis 12 mg/kg KGW *h) zur

Erhaltung der chirurgischen Toleranz. Die Propofoldosierung wird innerhalb des therapeutischen Bereichs nach Bedarf geregelt.

Zur Flüssigkeitssubstitution während des Eingriffs dient eine Dauertropfinfusion (ca. 10 bis 15 ml/kg/h) mit Ringer-Laktat-Lösung (Sterofundin®).

Das Operationsmonitoring erfolgt mit Hilfe eines EKGs (HBV 20, Firma Biotronic, Berlin), eines Pulsoxymeters (Lifestat 1600, Firma Physiocontrol, Redmond USA), eines Kapnometers (Capnomac, Firma Datex, Helsinki, Finnland) und der Ermittlung des arteriellen Blutdrucks (HBV 20, Firma Biotronic, Berlin).

Die Extubation des Tieres nach der Operation erfolgt bei Vorliegen des Schluckreflexes. Nachfolgend wird es in eine Einzelbox verbracht, wo es bis zum vollständigen Erwachen unter Beobachtung steht.

3.2.3.5 Operatives Vorgehen

Das narkotisierte, in Rückenlage fixierte Tier wird nach Anschluss aller Monitoringgeräte und Erstellung eines Kontroll-EKGs nochmals im Operationsbereich mit alkoholischer Lösung (Kodan®) desinfiziert und anschließend steril abgedeckt. Zur Thromboseprophylaxe appliziert der Anästhesist 200 I.E./kg KGW Heparin (Liquemin-25000-Ratiopharm®) und 10 bis 12 mg/kg Azetylsalizylsäure (Aspisol®) intravenös. Darüber hinaus dienen 300 mg Amiodaron (Cordarex®) der Vermeidung von Herzarrhythmien.

Der Chirurg präpariert die A. carotis der linken Halsseite frei und bringt eine 7F-Katheterschleuse (Cordis®, Johnson & Johnson, Roden) ein, die er mittels eines Haltefadens an der äußeren Haut befestigt. Unter Durchleuchtungskontrolle (Exposcop 7000, Firma Ziehm GmbH, Nürnberg) wird ein Judkins-Left-3,5-Führungskatheter (Guidingkatheter, Firma Cordis Haan) in die Schleuse eingeführt. Das linke Koronarostium im Bulbus aortae wird sondiert und der Katheter von dort aus unter Zuhilfenahme eines Führungsdrahtes (Firma Cook, Mönchengladbach) in das gewünschte Herzkranzgefäß vorgeschoben. Zur besseren Positionierung kann über den Guidingkatheter Kontrastmittel (Optiray®) appliziert werden.

Nach erfolgreicher Platzierung folgt die Entfernung des Führungsdrahtes und die Einführung eines zweiten, dünneren Drahtes (0,014 inch), der dem Ballonkatheter als Führungsschiene dient. Auf den entsprechend der Größe des Gefäßes ausgewählten Ballonkatheter (Firma Viva oder Firma Cordis) wird der Stent von Hand befestigt („aufgekrimmt“) und das System im deflatierten Zustand über den Führungsdraht an den ausgewählten Implantationsort vorgeschoben. Hierbei wird eine Position angestrebt, an der der Gefäßabschnitt frei von

Abgängen ist und ungefähr einen Durchmesser von 2-3 mm aufweist. Mit Hilfe eines Drehinflators (Intellsystem R25, Merit Medical Ireland) erfolgt die Stentaufdehnung, wobei eine etwa 25%ige Überdehnung über ca. 25 Sekunden angesteuert wird, um die für die Restenoseentwicklung essentielle Gefäßwandverletzung zu gewährleisten. Genaue Druckhöhe und -dauer werden notiert. Die Angiographie ermöglicht die Dokumentation des Gefäßdurchmessers in nativem Zustand und nach der Stentimplantation.

Bei jedem Tier werden unter den gleichen Bedingungen zwei Stents implantiert. Je eine Gefäßstütze werden in den linken Ramus interventricularis paraconalis (LAD) und in den linken Ramus circumflexus (LCX) der linken Koronararterie eingesetzt.

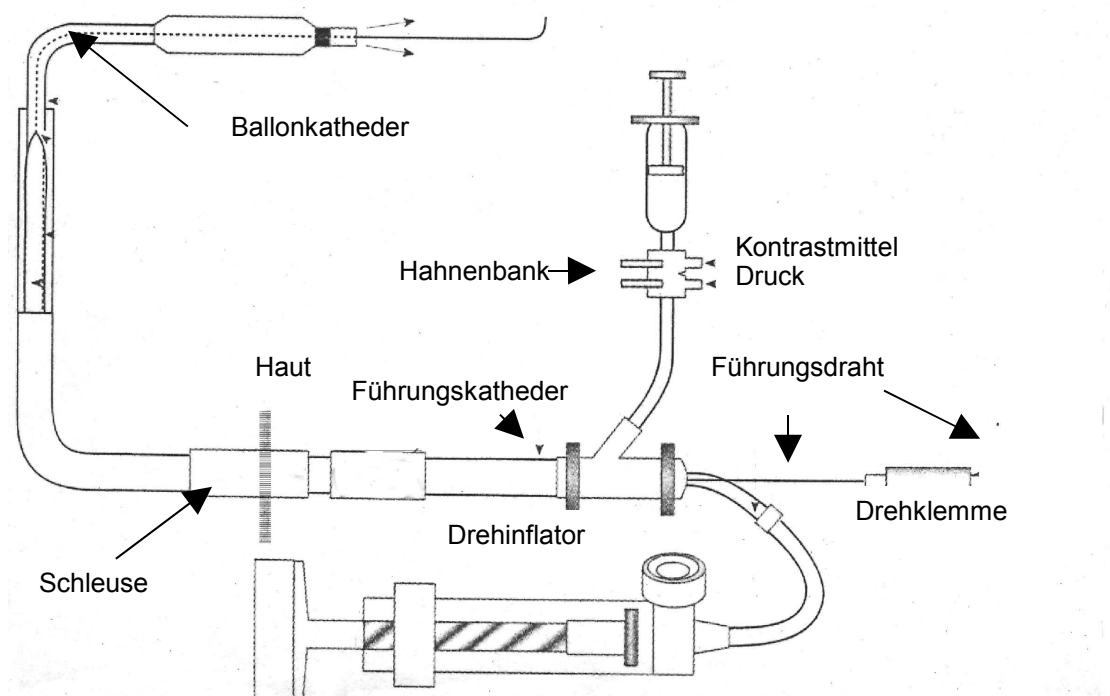


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus modifiziert nach HOMBACH, 2001

Nach abgeschlossener Stentimplantation erfolgt die Entfernung des Ballonkatheters inklusive des Führungsdrahtes. Bei Bedarf wird nun über den Guidingkatheter zur Gefäßrelaxation Nitroglycerin (Nitrolingual®) in einer Dosierung von 0,1-0,2 mg/Tier intrakoronar appliziert. Nach Entnahme des Führungskatheters und der Schleuse bindet der Chirurg die Arterie ab. Die Hautwunde wird mit einer fortlaufenden Unterhautnaht und mit Einzelheften (Vicryl® 2-0 USP) zweischichtig verschlossen.

3.2.3.6 Postoperative Versorgung

Zur postoperativen Analgesie erhält das Tier 20-50 mg/kg KGW Metamizol (Novalgin®) intravenös. Es wird in einer Einzelbox aufgestellt, wo es 24 Stunden unmittelbaren tierärztlichen Beobachtung untersteht. Bei gutem Allgemeinbefinden werden die Tiere am folgenden Tag in ihren Herkunftsbetrieb zurück gebracht, wo sie bis zum Ende des Versuchszeitraums verbleiben.

3.2.3.7 Euthanasie, Sektion und Probennahme

Nach 28 Tagen bzw. 3 oder 6 Monaten werden die Tiere wieder in die Institutsstallungen gebracht. Die Vorbereitungen für die Kontrollangiographie entsprechen den in Kapitel 3.2.3.5 beschriebenen, allerdings unter Verzicht auf sterile Bedingungen und die Gabe von Aspisol® und Amiodaron. Nach Erstellen der Bilder erfolgt die Euthanasie der Tiere mit 50 bis 60 mg/kg KGW Pentobarbital (Narcofen®) und 20 bis 50 ml 1-molarer Kaliumchlorid-Lösung intravenös.

Nach Eröffnung des Brustkorbes auf Höhe der Rippen-Knochen-Knorpel-Grenze und Durchtrennung aller zu- und abführenden Gefäße, wird das Herz entnommen. Es schließt sich eine Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung (0.9%) an, um Oberfläche, Hohlräume und Gefäßsystem von Blutresten zu reinigen. Es erfolgt eine makroskopische Betrachtung des Herzens auf pathologisch-anatomische Abweichungen, die im Bedarfsfall fotografisch dokumentiert werden. Die stenttragenden Gefäßabschnitte werden mit umliegendem Myokard herauspräpariert und proximal mit einem farbigen Faden topographisch gekennzeichnet. Distal werden ca. 2-3 mm des stenttragenden Gefäßabschnittes abgeschnitten, die von den Struts befreit werden und anschließend für eine immunhistochemische Studie zur Verfügung stehen. Der übrige Gefäßanteil wird nochmals mit Kochsalzlösung und nachfolgend mit Formalinlösung mittels einer Spritze gespült. Die Aufbewahrung der Proben bis zur weiteren Verarbeitung erfolgt in Formalinlösung.

3.2.4 Angiographie

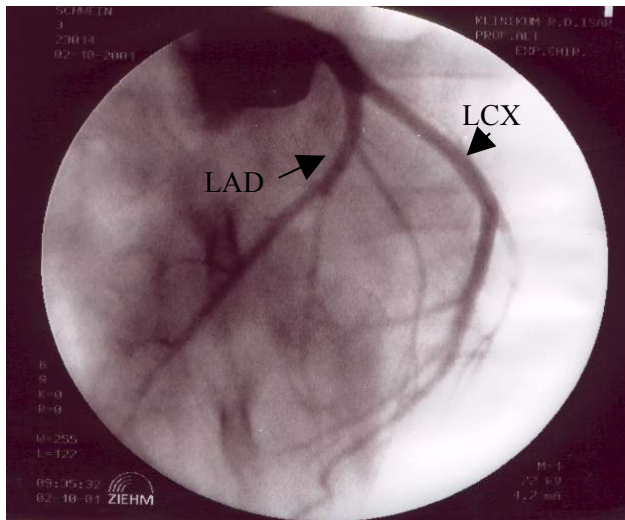


Abbildung 7 Angiographische Darstellung der A. coronaria sinistra (Tier Nr. 23014)

Die angiographische Dokumentation wird durchgeführt, um die Gefäßdiameter auszumessen und postoperativ das Ausmaß der lokalen Überdehnung des Gefäßes innerhalb des Versuchszeitraumes quantitativ zu beurteilen. Zu diesem Zweck werden unter Kontrastmittelinjektion (Optiray®) Bilder vom Gefäßlumen vor dem Eingriff, nach der Stentimplantation und nach Ablauf des Versuchszeitraumes vor der Opferung am Bildwandler (Exposcop 7000, Firma Ziehm GmbH, Nürnberg) erstellt. Diese photo-

dokumentierten Darstellungen werden eingescannt (SnapScan 310, Agfa) und computer-gestützt mit Hilfe des Scion Image für WINDOWS (Scion Corporation, USA) ausgewertet. Da ein direkter Vergleich der Lumina durch den variierenden Abstand zwischen Gefäß und Strahlenquelle zum Zeitpunkt der Operation und der Opferung nicht möglich ist, wird jede Bildmessung einzeln kalibriert. Dies erfolgt anhand des auf der Aufnahme sichtbaren Guidingkatheter, dessen Durchmesser bekannt ist (7F=2,31 mm). Ist dies durch Unschärfe oder andere Abbildungsfehler nicht möglich, wird der dilatierte Ballon als Bezugsgröße verwendet, dessen Ausmaße sich anhand der Ballongröße und des Implantationsdruckes in einer Herstellertabelle ablesen lassen.

Folgende Berechnungen werden anhand der angiographischen Messungen durchgeführt:

$$Ballon - to - vessel - ratio (Btv) = \frac{Ballongröße_{nom}}{\Theta_{nativ}}$$

Θ_{nativ} : Gefäßdurchmesser nativ

Ballongröße_{nom}: mit Nominaldruck (6 atm) inflatierter Ballon

$$Überdehnung (Overstretch) = \frac{\Theta_{Ballon}}{\Theta_{nativ}}$$

Θ_{Ballon} : Ballondiameter bei Aufdehnung

Θ_{nativ} : Gefäßdurchmesser nativ

3.2.5 Probenverarbeitung für die Hartschnitthistologie

Histologische Schnitte von metalltragenden Gefäßen können nicht in konventioneller Art und Weise in Paraffin eingebettet werden, da der Stent während des Schnitts zerdrückt würde. Deshalb muss das Einbettmedium genauso hart wie die zu schneidende Probe sein. Aus diesem Grund wird Methylmethacrylat (MMA) als Einbettmedium gewählt. Diese Substanz härtet unter Polymerisation aus, so dass sie mit dem Schlittenmikrotom schneidbar wird.

3.2.5.1 Probenvorbereitung und Einbettung

Die formalinfixierten Proben werden von überflüssigen Fettgewebsresten befreit, in gekennzeichnete Histologie-Kassetten gelegt und anschließend einer intensiven Entwässerung unter ständiger Bewegung unterzogen. Sie wird nach dem unten stehenden Schema (Tabelle 2) durchgeführt.

Tabelle 2: Protokoll der MMA-Einbettung

Arbeitsschritt	Medium	Zeitdauer
Waschen	Wasser, fließend	1 h
Entwässerung	Ethanol 70%	3 x 15 Minuten
	Ethanol 80%	2 x 15 Minuten
	Ethanol 90%	2 x 15 Minuten
	Ethanol 100%	2 x 15 Minuten
	Xylol p.a.	1 x 1 Stunde
	Xylol p.a.	1 x 24 h
Infiltration	Einbettmedium : 10 ml destabilisiertes MMA* 0,5 ml Methylbenzoat 50 mg Benzoylperoxid 2 ml Plastoid *Destabilisierung durch Filtrieren in Al ₂ O ₃ -Säule	24 h bei 0-4° Celsius nach 1 x 5 Minuten Vakuum (500 hPA) und Flutung mit N ₂ O

Nach der Infiltration wird jedes Gefäß einzeln in ein Glasbehältnis gestellt. Die aufrechte Position, die für eine korrekte histomorphometrische Auswertung essentiell ist, wird durch die Verwendung eines bereits ausgehärteten MMA-Ringes bewerkstelligt, in den die Gefäße eingesetzt werden. Die Glasröhrchen werden nun mit Infiltrationsmedium gefüllt und der Polymerisationsprozess chemisch durch Zugabe von 50 µl N,N-Dimethylanilin aktiviert. Die Röhrchen werden wiederum evakuiert (2 x 5 Minuten bei 500 hPA) und anschließend mit N₂ geflutet. Sie werden luftdicht verschlossen und verbleiben dann für mindestens 16 Stunden im

Wasserbad bei 19 °C, um den Polymerisationsvorgang abzuschließen. Die Glasröhrchen werden zerschlagen, und die MMA-Blöcke werden bis zum Schneiden weitere 24 h ruhen gelassen.

3.2.5.2 Schneiden

Mithilfe des Schlittenmikrotoms (Nr. 25292, Firma Jung AG, Heidelberg), in das die MMA-Blöcke eingespannt werden, werden in vier Ebenen des Gefäßes mehrere 10-12 µm dicke Schnitte angefertigt.

Die Schnitte werden einzeln in Histologie-Kassetten liegend mit Hämatoxylin/Eosin (H.E.) oder Elastica-van-Giesson (EVG) angefärbt und getrocknet. Anschließend werden sie mit dem Klebstoff EUKITT® auf mit Xylol entfettete Objektträger aufgebracht und mit einem Deckglas versehen. Auf die Präparate wird über Nacht ein Metallblock gestellt, der eine optimale Glättung des Präparates bewirken soll.

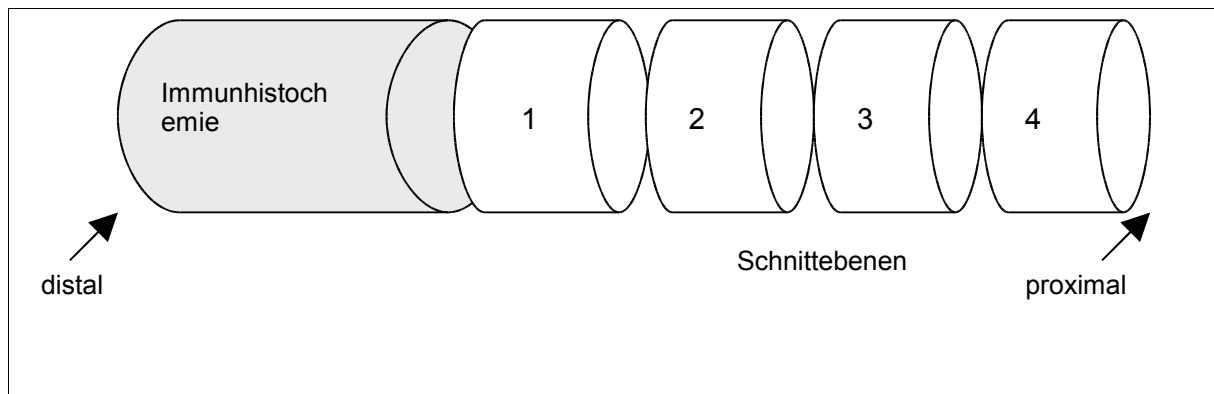


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Schnittebenen

3.2.6 Stentcharakteristika

3.2.6.1 Verletzungsindex

Um einen Vergleich der Gefäßwandverletzung des einzelnen stenttragenden Gefäße zu ermöglichen, wird von jeder Probe ein Verletzungsindex erstellt. In vier Schnittebenen wird die Umgebung jedes einzelnen Struts des Stents mikroskopisch untersucht und je nach Ausmaß der Gefäßwandverletzung ein Score (0-3) zugeordnet. Die Scoreeinteilung geht auf SCHWARTZ et al. (1992b) zurück:

Tabelle 3: Definition der Score-Einteilung zur Ermittlung des Verletzungsindex

Score	Histologische Definition
0	LEI intakt, Tunica media nicht komprimiert
1	LEI intakt oder geringgradig. laceriert, Media komprimiert, nicht laceriert
2	LEI und Tunica media laceriert, Adventitia intakt
3	Adventitia beschädigt oder perforiert

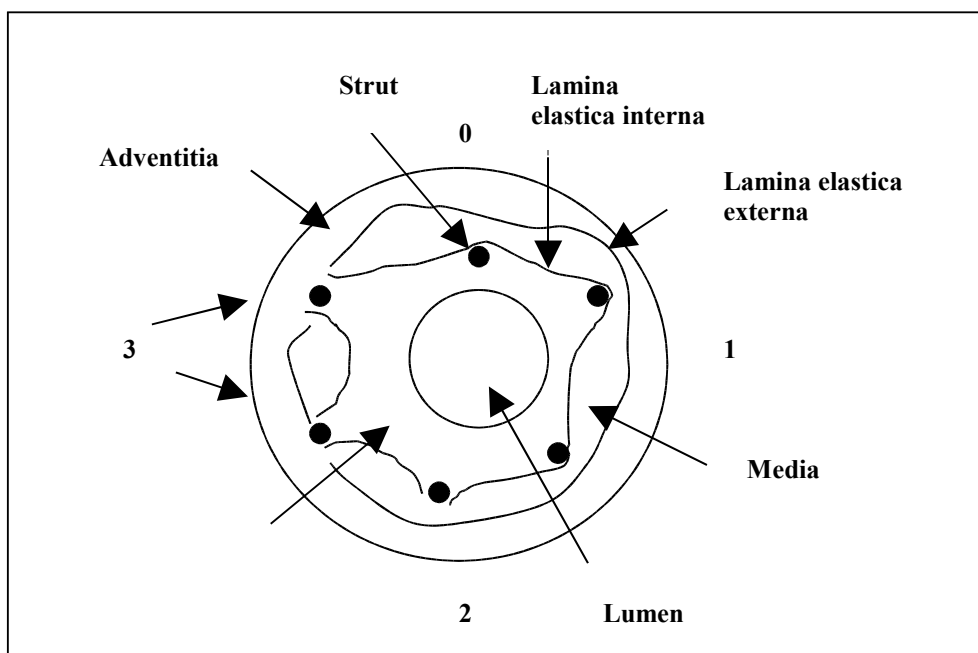


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Einteilung des Verletzungsscores

Jedem Strut wird in jeder Schnittebene ein numerischer Wert zugeordnet, alle Verletzungsscores addiert und durch die Anzahl der beurteilten Struts geteilt. Der mittlere Verletzungsindex oder Injury Score (IS) für den gesamten Stent ergibt sich somit aus folgender Formel:

$$\text{InjuryScore (IS)} = \frac{\text{Summeder Grade aller Struts}}{\text{Anzahl der Struts}}$$

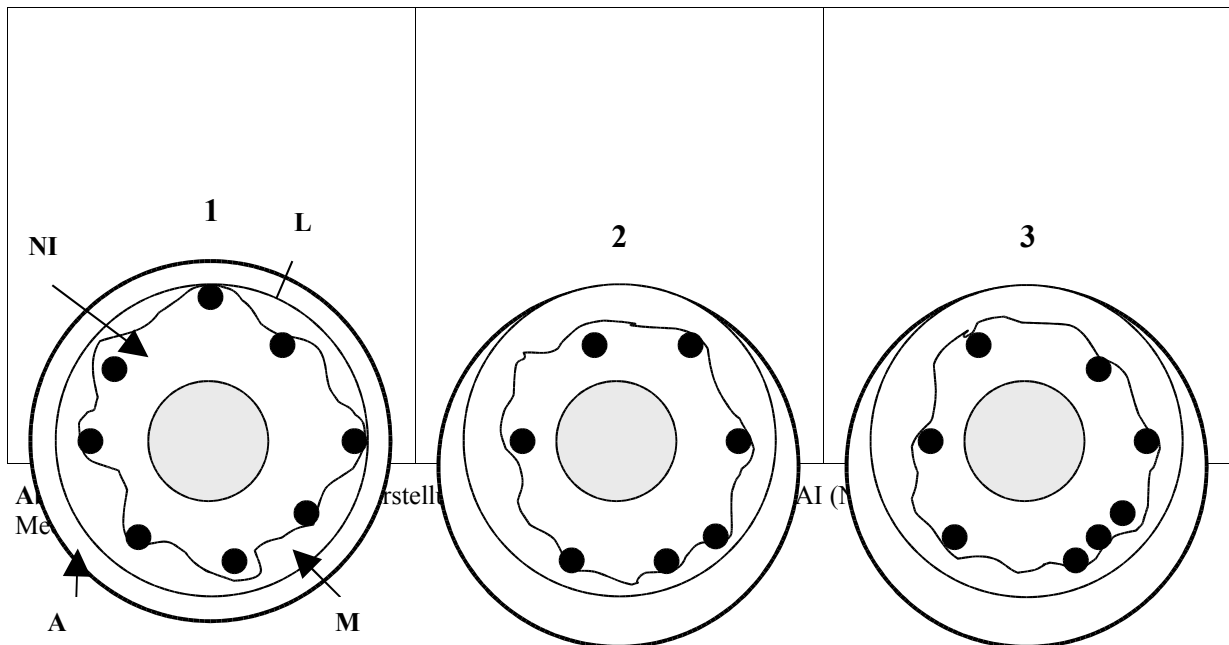
3.2.6.2 Stentaufdehnung

Die Stentaufdehnung wird ebenfalls mithilfe eines semiquantitativen Scoresystems objektiviert. In allen vier Schnittebenen wird die Aufdehnung semiquantitativ nach folgendem Schema beurteilt:

Tabelle 4: **Beurteilung der Stentaufdehnung**

Score	Charakteristika der Stentaufdehnung
1	Symmetrische Aufdehnung
2	Deutliche Asymmetrie
3	Hochgradige Asymmetrie

Der arithmetische Mittelwert der einzelnen Aufdehnungsscores der Ebenen ergibt den mittleren Stentaufdehnungsindex (SAI) des Stents.



3.2.7 Histomorphometrie

Um die histologischen Schnitte morphometrisch auswerten zu können, werden sie zunächst mit einem digitalen Kamerasystem für Mikroskope (Olympus® DP11, Olympus Optical CO., GmbH, Hamburg) abfotografiert und auf einen Apple Macintosh 7200 übertragen. Die Bilder werden im weiteren Verlauf mit einem Bildanalyseprogramm (Scion Image für WINDOWS®, Scion Corporation, USA) nach vorangegangener Kalibrierung vermessen. Die ermittelten Strecken- und Flächenwerte werden in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2000, Microsoft Corporation) überführt und verarbeitet.

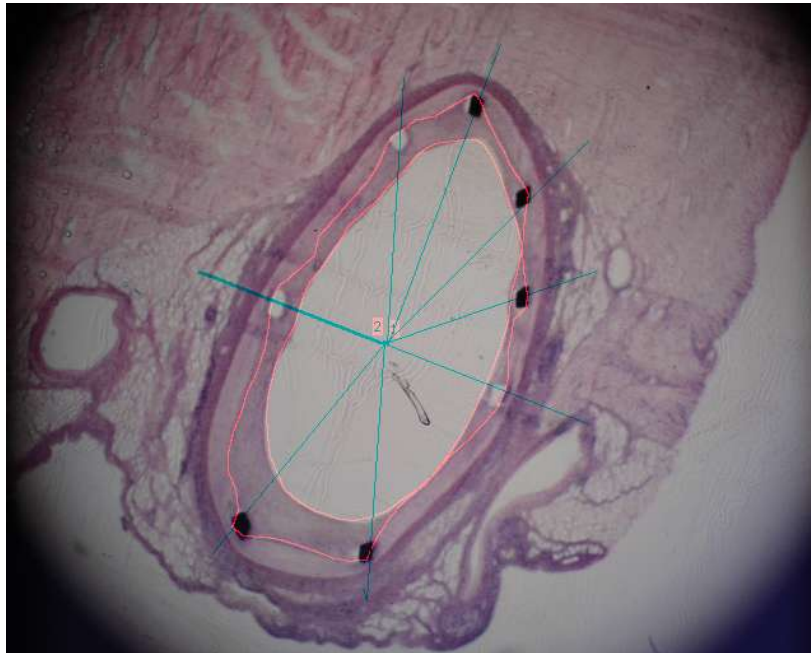


Abbildung 11: Beispiel der computergestützten Ausmessungsmethode

3.2.7.1 Flächenparameter

Das zum Zeitpunkt der Opferung vorhandene Lumen des Gefäßes - im folgenden als Residuallumen (RL) bezeichnet - wird von dem neointimalen Gewebe begrenzt. Durch Umfahren dieser lumenseitigen Begrenzung der Neointima mit der Maus wird der Umfang des Residuallumens gemessen und mithilfe folgender Formel für den idealen Kreis ihr Flächeninhalt in mm² errechnet:

$$A = \pi \left(\frac{U}{2\pi} \right)^2$$

A = Fläche; U= Umfang

Ebenso wird mit der Fläche verfahren, die von der LEI begrenzt wird. Sie entspricht dem Gefäßlumen unmittelbar nach der Stentimplantation und wird als Originallumen (OL) bezeichnet.

Die Neointimafläche (NF) in mm² wird rechnerisch ermittelt:

$$NF = OL - RL$$

3.2.7.2 Mittlere Neointimadicke, errechnet

Die mittlere Neointimadicke ist (NID) ein Maß für die neointimale Proliferation innerhalb des Versuchszeitraumes. Sie wird durch die Subtraktion der Radien des Originallumens (rOL) und des Residuallumens (rRL) in mm errechnet. Die Radien werden mithilfe der Formel für einen idealen Kreis ermittelt ($A = \pi r^2$) und nachfolgend eingesetzt:

$$NID = rOL - rRL$$

3.2.7.3 Mittlere Neointimadicke, gemessen

Die bisher vorgestellten Berechnungsmethoden gewährleiten die Vergleichbarkeit zu anderen Studien, die auf den gleichen Rechenpraktiken beruhen. Dennoch liegen Verzerrungen der absoluten Werte vor, da sich die Berechnungen auf die Verwendung der Formeln für einen idealen Kreis stützen, den das untersuchte Gefäß aber niemals darstellt. Daher wurde zusätzlich eine weitere Ausmessung vorgenommen, um eine realistische Einschätzung der Neointimadicke zu ermöglichen. Hierzu wurde der Durchmesser der neointimalen Zubildung senkrecht über jedem einzelnen Strut der Ebene gemessen. Der arithmetische Mittelwert dieser Einzelmessungen aller Struts ergibt die gemessene, mittlere Neointimadicke (NIT).

3.2.7.4 Prozentuale Restenose

Die sich entwickelnde Restenose kann einerseits auf den verbleibenden Gefäßlumendiameter und andererseits auf das verbleibende Gefäßlumen bezogen und prozentual angegeben werden.

Flächenbezogene Restenose (RF %)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

$$RF(\%) = 100\% - \left(\frac{RL}{OL} \right) \times 100\%$$

RL = Residuallumen

OL = Originallumen

Diameterbezogene Restenose (RD %)

$$RD(\%) = \left(\frac{NID}{rOL} \right) \times 100\%$$

NID = Neointimadicke, gemessen

ROL = Radius der Originallumens

Es werden jeweils die arithmetischen Mittelwerte der Restenosen aller Schnittebenen angegeben.

3.2.8 Histomorphologie

3.2.8.1 Myokardbeurteilung

Bei jedem stenttragenden Gefäß erfolgt eine histomorphologische Beurteilung des anhängenden Myokards mit dem Lichtmikroskop anhand der folgenden Parameter:

- Entzündungsreaktionen und beteiligte Zellen
- Nekrotische Veränderungen
- Narbenbildung (Degeneration der Herzmuskelzellen sowie deren bindegewebiger Ersatz)

3.2.8.2 Beurteilung des stenttragenden Gefäßes

Die gefärbten Schnitte werden mit dem Mikroskop auf folgende Parameter untersucht:

- Endothelialisierung des Stents
- Struktur und Reifezustand des neointimalen Gewebes
- Vorgänge in der Umgebung der Struts hinsichtlich
 - Entzündungsreaktionen (Anzahl der Lymphozyten und Granulozyten)
 - Fremdkörperreaktionen (Anzahl der Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen)
 - Degenerativer Veränderungen (Nekrosen und Vakuolen)
 - Thrombenbildung
 - Hämorrhagien
 - Pigmentablagerungen
 - Neovaskularisationen

Für die histomorphologische Auswertung wird jeweils eine Ebene mit möglichst gleicher Strutanzahl betrachtet. In der direkten Umgebung der Struts werden vier Gesichtsfelder betrachtet, die so gewählt werden, dass die gesamte Strutumgebung repräsentativ abgedeckt ist. Die unterschiedlichen Zelltypen werden als absolute Zahlen quantitativ bestimmt und für jedes Gefäß ein Mittelwert Zelltyp/Strut gebildet.

Die übrigen Merkmale werden nach folgendem Scoresystem bewertet:

Tabelle 5: Semiquantitatives, histomorphometrisches Score-System

Score	Ausprägung des Merkmals
0	Merkmal in keinem Gesichtsfeld vorhanden
1	Merkmal in einem Gesichtsfeld vorhanden
2	Merkmal in zwei Gesichtsfeldern vorhanden
3	Merkmal in drei Gesichtsfeldern vorhanden
4	Merkmal in vier Gesichtsfeldern vorhanden

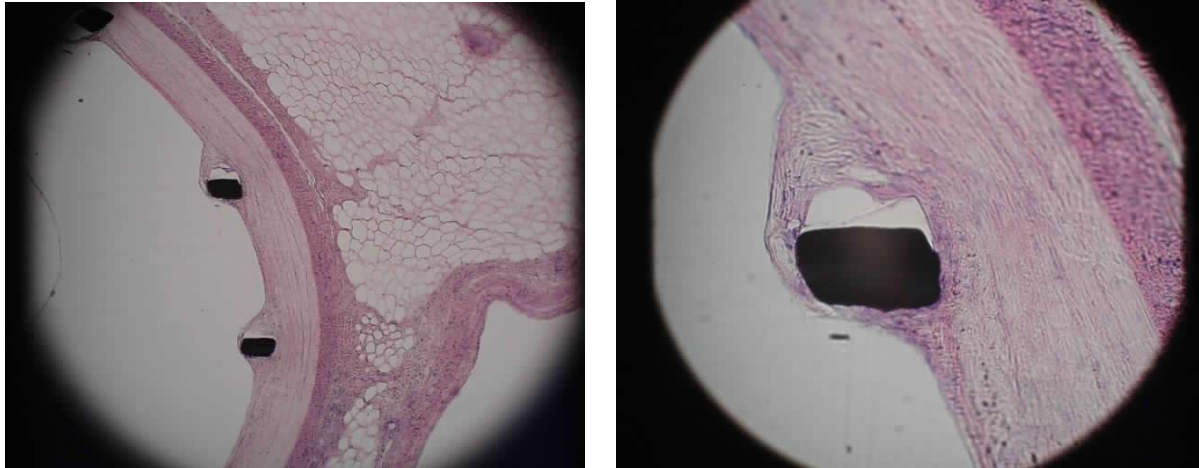


Abbildung 12: 10- und 40-fache Vergrößerung des Struts eines beschichteten Stents (23098 LCX)

3.2.9 Statistische Auswertung und Dokumentation

Die quantitativen Untersuchungsergebnisse werden statistisch mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2000 für WINDOWS und des Zusatzprogramms WinSTAT für Excel untersucht.

Es werden das arithmetische Mittel und die Standardabweichung bestimmt.

Zur Auswertung werden beide 4 Wochen-Gruppen mit dem des Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich ihrer Signifikanz betrachtet, wobei das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ für signifikant festgelegt ist. Zum Vergleich der Mittelwerte der drei Tacrolimusgruppen wird die Varianzanalyse (ANOVA) angewandt. Für die Auswertung der Histomorphologie wird als kategorieller Test der Fisher-Exakt-Test verwendet.

Der lineare Zusammenhang zwischen quantitativen Variablen wird durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet.

Die Ergebnisse werden in verbaler, tabellarischer, graphischer oder photographischer Form dargestellt.

3.3 Ergebnisse

Diesem Kapitel soll die Erklärung vorangeschickt werden, dass alle Betrachtungen sich auf folgendes Schema beziehen:

Es werden zunächst die Ergebnisse der 4-Wochen-Studie vorgestellt, wobei die ermittelten Daten der Kontrollgruppe und der Tacrolimusgruppe mit statistischen Ergebnissen dargestellt und verglichen werden. Nachfolgend werden die Ergebnisse der 3- und 6-Monats-Studie beschrieben, wobei die statistische Auswertung innerhalb der Versuchszeiträume aufgrund der geringen Anzahl der Kontrollgefäße unterbleibt.

Als Abschluss wird die Vergleichbarkeit oder die Entwicklung der entsprechenden Parameter in den unterschiedlichen Tacrolimusgruppen (4 Wochen, 3 und 6 Monate) erläutert.

3.3.1 Überlebensrate

Die Gesamtzahl der für den Versuch benötigten Tiere wird mit 16 angesetzt. Das Tier Nummer 266 aus der 3-Monats-Studie verstirbt wenige Stunden post operationem. Bei ihm wird eine Sektion durchgeführt. Um die Versuchsgruppe konstant zu halten, wird ein weiteres Tier operiert (ERS = Ersatztier). Von diesen 16 Tieren überleben alle den Versuchszeitraum von 28 Tagen, bzw. 3 oder 6 Monaten. Alle Ergebnisse der Untersuchung beziehen sich auf 16 Schweine und 31 Stents.

3.3.1.1 Beurteilung pathologisch-anatomischer Befunde am Herzen

Das kurz nach der Intervention *verstorbene Versuchstier* Nr. 266 fällt intra operationem durch eine hochgradige Diarrhoe auf. Die hämatologischen und klinischen Parameter liegen innerhalb der Norm. Das Tod tritt ca. 12 Stunden post operationem ein. Der Kadaver wird einer Sektion unterzogen, die keine pathologisch-anatomischen Veränderungen des Herzens ergibt. Die mit Stents versehenen Koronararterien sind frei durchgängig ohne Anzeichen einer Thrombusbildung. Das Myokard ist makroskopisch unauffällig. Die stenttragenden Abschnitte werden nicht ausgewertet. Die Todesursache kann nicht festgestellt werden.

Von den *euthanasierten Versuchstieren* weist keines eine pathologisch-anatomische Veränderung auf.

Während der Intervention in der LAD des Tieres Nr. 262 reißt der distale Teil des Führungsdrahtes ab und verhakt sich. Bei der Sektion ist in diesem Gefäß kein Stent auffindbar. Das Gefäß ist makroskopisch nicht von Veränderungen betroffen. Das Endothel stellt sich intakt dar.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Während der Opfierung des Tieres 258 aus der 3-Monats-Studie kommt es zu Komplikationen in Form von Kammerflimmern und plötzlichem Herztod. Aus diesem Grund kann die LAD nicht mehr angiographisch dargestellt werden, so dass diese Werte der Auswertung nicht zur Verfügung stehen.

3.3.2 Ergebnisse der Angiographie

Mithilfe der angiographischen Untersuchung wird der Durchmesser des Gefäßes vor der Implantation, direkt nach der Implantation und bei der Opferung gemessen. Aus diesen Werten werden die Parameter Überdehnung (Overstretch) und Verhältnis Ballongröße zu Gefäßdiameter (Ballon-to-vessel-ratio, BtV) errechnet.

3.3.2.1 Gefäßdiameter

4-Wochen-Studie

Vor der Implantation wird in der Gruppe der unbeschichteten Stahlstents ein mittlerer nativer Gefäßdiameter in mm von $2,30 \pm 0,43$ und bei der Tacrolimusgruppe von $2,62 \pm 0,47$ gemessen. Der Unterschied zwischen den Parametern dieser beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,208$). Die Stentimplantationsdaten finden sich in Tabelle 6 und 7 und werden graphisch in Abbildung 14 dargestellt.

Die direkt nach der Implantation gemessenen Diameter der Gefäße betragen bei Stahl $2,60 \pm 0,34$ und bei Tacrolimus $2,93 \pm 0,4$. Der Vergleich dieser Werte ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,115$).

Die angiographische Darstellung ergibt am Opferungstag einen Lumendiameter von $2,47 \pm 0,35$ für die Stahlgruppe und $2,74 \pm 0,41$ für die Tacrolimusgruppe. Der p-Wert von 0,345 belegt, dass keine Signifikanz vorliegt.

Tabelle 6: STAHL Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (4-Wochen-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäßdiameter nativ [mm]	Gefäßdiameter p. impl. [mm]	Gefäßdiameter 28 Tage [mm]
23014	LAD	1,96	3,00	2,69
23032	LAD	2,35	2,48	3,44
23033	LCX	2,79	2,85	2,78
23069	LAD	1,48	2,22	2,03
23078	LAD	2,17	2,69	2,38
23096	LAD	2,65	2,49	2,46
23096	LCX	2,39	2,09	2,00
23098	LAD	2,59	3,01	3,00
x		2,30	2,60	2,47
SD		0,43	0,34	0,34
Min		1,48	2,09	2,00
Max		2,79	3,01	3,00

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 7: TACROLIMUS Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (4-Wochen-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäßdiameter nativ [mm]	Gefäßdiameter p. impl. [mm]	Gefäßdiameter 28 Tage [mm]
23014	LCX	2,46	3,30	3,21
23032	LCX	2,04	2,37	2,31
23033	LAD	2,86	3,11	2,92
23061	LAD	2,60	3,07	2,86
23061	LCX	3,02	3,51	3,32
23069	LCX	2,05	2,41	2,28
23078	LCX	2,55	2,89	2,69
23098	LCX	3,41	2,76	2,34
×		2,62	2,93	2,74
SD		0,47	0,40	0,41
Min		2,04	2,37	2,28
Max		3,041	3,51	3,32

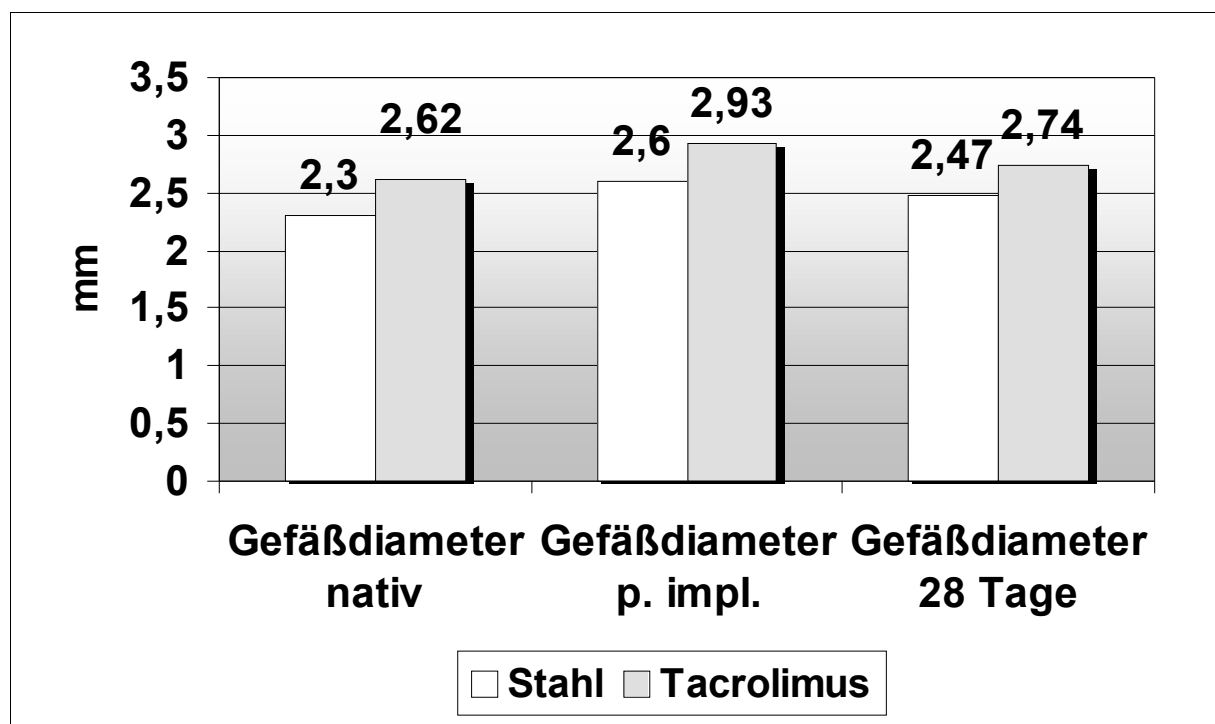


Abbildung 13: Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen vergleichend für Stahl und Tacrolimus (4-Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Für die Stahlgruppe ergibt sich für das Gefäß 263 LAD nativ ein Wert von 3,05 mm, nach der Implantation von 3,01 mm und bei der Opferung von 2,82 mm. Die Ausmessung des Gefäßes ERS LAD erbringt einen nativen Gefäßdiameter von 3,08 mm, post implantationem von 3,04 mm und am Tötungstag von 2,82 mm.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Der mittlere Gefäßdurchmesser vor der Intervention beträgt in der Tacrolimusgruppe $2,88 \pm 0,25$ mm, post implantationem $3,2 \pm 0,21$ mm und bei der Opferung $3,09 \pm 0,16$ mm. Die Daten sind den Tabellen 8 und Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 8: STAHL Gefäßdurchmesser nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (3-Monats-Studie)

Tiernummer STAHL	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Gefäß PI [mm]	Gefäß Opfer [mm]
263	LAD	3,05	3,01	2,82
Ersatz	LAD	3,08	3,04	2,83

Tabelle 9: TACROLIMUS Gefäßdurchmesser nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (3-Monats-Studie)

Tiernummer TACROLIMUS	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Gefäß PI [mm]	Gefäß Opfer [mm]
263	LCX	3,03	3,49	3,32
265	LAD	2,81	3,25	3,17
265	LCX	3,20	3,26	3,09
ERS	LCX	3,03	3,09	2,99
oO	LAD	2,55	3,22	3,09
oO	LCX	2,63	2,86	2,85
x		2,88	3,20	3,09
SD		0,25	0,21	0,16
Min		2,55	2,86	2,85
Max		3,20	3,49	3,32

6-Monats-Studie

Der angiographisch ermittelte, native Gefäßdurchmesser beträgt bei dem den Stahlstent tragenden Gefäß 272 LAD 3,00 mm, nach der Implantation 3,79 mm und am Tag der Opferung 2,90 mm.

In der Gruppe der beschichteten Stents wird ein Mittelwert in mm von $2,79 \pm 0,69$, post implantationem von $2,98 \pm 0,68$ und während der Opferung von $2,77 \pm 0,63$ ermittelt. Die Daten sind Tabelle 10 und Tabelle 11 zu entnehmen.

Tendenzentwicklung

Die Varianzanalyse der nativen Gefäßdurchmesser der drei Tacrolimusgruppen ergibt einen p-Wert von 0,628 und ist somit nicht signifikant.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 10: STAHL Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (6-Monats-Studie)

Tiernummer STAHL	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Gefäß PI [mm]	Gefäß Opfer [mm]
272	LAD	3	3,79	2,9

Tabelle 11: TACROLIMUS Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (6-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Gefäß PI [mm]	Gefäß Opfer [mm]
258	LCX	3,18	3,29	3,18
262	LCX	3,57	3,62	3,54
272	LCX	3,08	3,48	2,83
51	LAD	2,03	2,20	2,09
51	LCX	2,09	2,30	2,19
×		2,79	2,98	2,77
SD		0,69	0,68	0,63
Min		2,03	2,20	2,09
Max		3,57	3,62	3,54

3.3.2.2

3.3.2.3 Ballon-to-vessel-ratio (BtV)

4-Wochen-Studie

Das Verhältnis zwischen Ballongröße und Gefäßdurchmesser nativ wird in der Tabelle 12 und Tabelle 13 als BtV angegeben. Sie beträgt für die Stahlgruppe $1,23 \pm 0,37$ und für Tacrolimus $1,1 \pm 0,22$. Ihr Vergleich ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,834$). Ihre Darstellung erfolgt in Abbildung 15.

Tabelle 12: STAHL Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Überdehnung (4-Wochen-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Ballon dil. [mm]	Ballongröße [mm]	BtV	p [atm]	Überdehnung
23014	LAD	1,96	3,03	3	1,53	8	1,55
23032	LAD	2,35	2,63	2,5	1,06	12	1,12
23033	LCX	2,79	3,04	3	1,08	8	1,10
23069	LAD	1,48	2,48	3	2,03	6	1,68
23078	LAD	2,17	2,94	2,5	1,15	10	1,36
23096	LAD	2,64	2,53	2,5	0,94	8	0,95
23096	LCX	2,39	2,90	2,5	1,05	10	1,21
23098	LAD	2,59	3,14	2,5	0,97	11	1,21
×		2,30	2,84	2,69	1,23	9,13	1,27
SD		0,43	0,25	0,26	0,37	1,96	0,24
Min		1,48	2,48	2,50	0,94	6,00	0,95
Max		2,79	3,14	3,00	2,03	12,00	1,68

Tabelle 13: TACROLIMUS Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Überdehnung (4-Wochen-Studie)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Ballon dil. [mm]	Ballongröße [mm]	BtV	p [atm]	Überdehnung
23014	LCX	2,46	3,37	3	1,22	8,5	1,37
23032	LCX	2,04	2,45	2,5	1,23	8	1,20
23033	LAD	2,86	3,42	3	1,05	10	1,20
23061	LAD	2,60	3,39	3	1,15	6	1,30
23061	LCX	3,02	3,88	3	0,99	5	1,28
23069	LCX	2,05	2,65	3	1,47	5	1,29
23078	LCX	2,55	3,45	2,5	0,98	18	1,35
23098	LCX	3,41	3,26	2,5	0,73	10	0,96
×		2,62	3,23	2,81	1,10	8,81	1,24
SD		0,47	0,46	0,26	0,22	4,23	0,13
Min		2,04	2,45	2,50	0,73	5,00	0,96
Max		3,41	3,88	3,00	1,47	18,00	1,37

Ballon-to-vessel-ratio (4-Wochen-Studie)

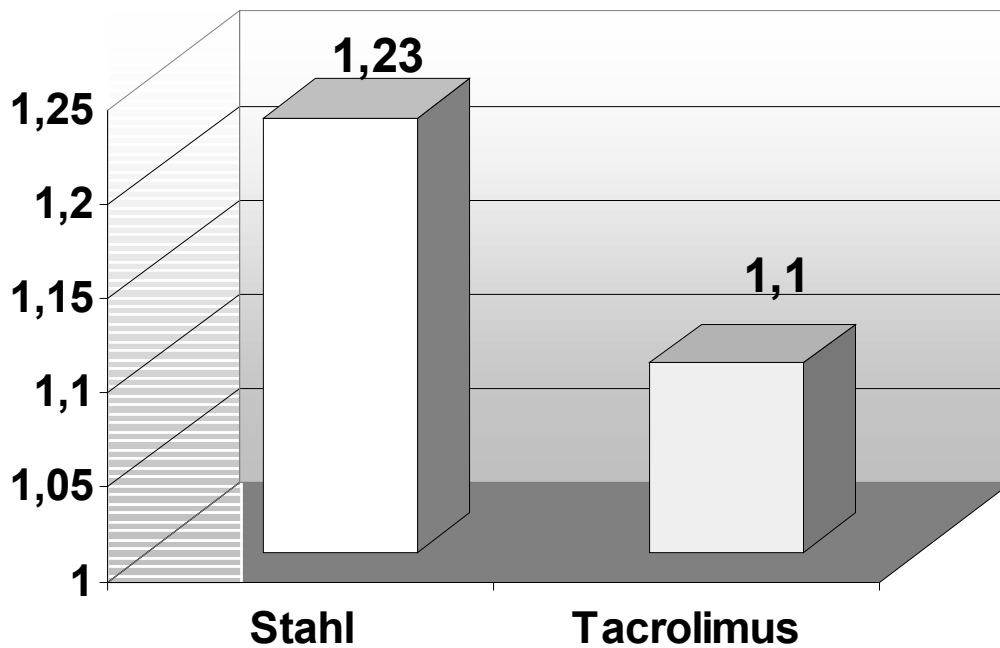


Abbildung 14: Ballon-to-vessel-ratio (4-Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Ballon-to-vessel-ratio wird für das stahltragende Gefäß 263 LAD mit 0,98 und für ERS LAD mit 0,97 berechnet.

Das arithmetische Mittel in der Tacrolimusgruppe beträgt $1,11 \pm 0,19$. Die BtV ist in den Tabellen 14 und 15 aufgeführt.

Tabelle 14: STAHL Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (3-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Ballon [mm]	Ballongröße [mm]	BTV	p [atm]	Überdehnung
263	LAD	3,05	3,29	3	0,98	14	1,08
ERS	LAD	3,08	3,25	3	0,97	12	1,06

Tabelle 15: TACROLIMUS Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (3-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Ballon dil. [mm]	Ballongröße [mm]	BTV	p [atm]	Überdehnung
263	LCX	3,03	3,66	3	0,99	14	1,21
265	LAD	2,81	3,46	3	1,07	18	1,23
265	LCX	3,20	3,33	3	0,94	18	1,04
ERS	LCX	3,03	3,15	3	0,99	10	1,04
oO	LAD	2,55	4,37	3,5	1,37	14	1,71
oO	LCX	2,63	3,69	3,5	1,33	8	1,40
x		2,88	3,61	3,17	1,11	13,67	1,27
SD		0,25	0,42	0,26	0,19	4,08	0,26
Min		2,55	3,15	3,00	0,94	8	1,04
Max		3,20	4,37	3,50	1,37	18	1,71

6-Monats-Studie

Die BtV des Gefäßes 272 LAD weist einen Wert von 1,00 auf. Der Mittelwert in der Gruppe der beschichteten Stents beträgt $1,07 \pm 0,13$. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen 16 und 17 ersichtlich.

Tabelle 16: STAHL Gefäß nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (6-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ [mm]	Ballon dil. [mm]	Ballongröße [mm]	BTV	p [atm]	Überdehnung
272	LAD	3	3,74	3	1,00	10	1,25

Tabelle 17: TACROLIMUS Gefäß nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (6-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Gefäß nativ	Ballon dil.	Ballongröße	BTV	p	Überdehnung
------------	-------	-------------	-------------	-------------	-----	---	-------------

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

		[mm]	[mm]	[mm]		[atm]	
258	LCX	3,18	3,31	3	0,94	14	1,04
262	LCX	3,57	3,78	3,62	1,01	12	1,06
272	LCX	3,08	3,51	3	0,97	6,5	1,14
51	LAD	2,03	2,58	2,5	1,23	18	1,27
51	LCX	2,09	2,61	2,5	1,20	7,5	1,25
x		2,79	3,16	2,92	1,07	11,60	1,15
SD		0,69	0,54	0,46	0,13	4,74	0,11
Min		2,03	2,58	2,50	0,94	6,5	1,04
Max		3,57	3,78	3,62	1,23	18	1,27

Tendenzenentwicklung

Der ANOVA-Test ergibt beim Vergleich der Mittelwerte der Tacrolimusgruppen ein nicht signifikantes Ergebnis (0,934).

3.3.2.4 Überdehnung (Overstretch)

4-Wochen-Studie

Die rechnerische Ermittlung ergibt für die Stahlgruppe einen Overstretch von $1,27 \pm 0,24$ und für Tacrolimus einen Mittelwert von $1,24 \pm 0,13$. Die zugrundeliegenden Rechenparameter sowie die Werte der Überdehnung sind Tabelle 12 und 13 zu entnehmen. Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,916$). Abbildung 16 stellt die Werte graphisch dar.

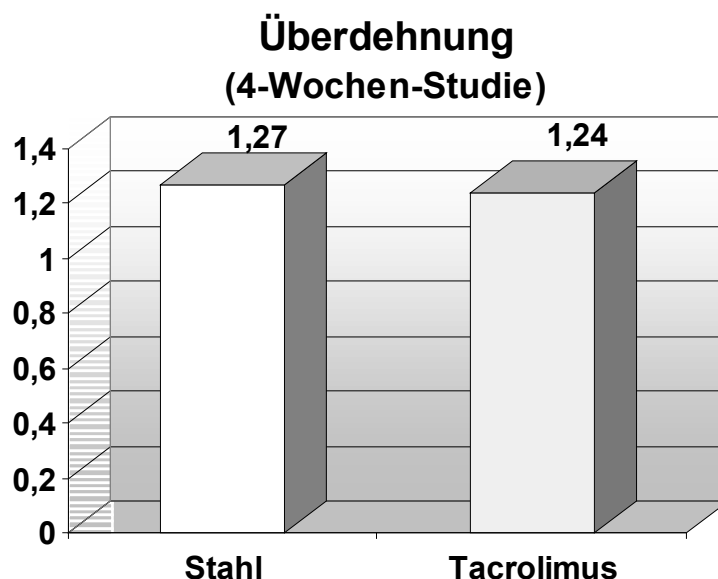


Abbildung 15: Überdehnung (Overstretch) Stahlgruppe und Tacrolimusgruppe (4 Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Für die Stahlgruppe errechnet sich eine Überdehnung von 1,08 für das Gefäß 263 LAD und von 1,06 für das Gefäß ERS LAD. Die rechnerische Ermittlung der Overstretch ergibt für die Tacrolimusgruppe einen Mittelwert von $1,27 \pm 0,26$. Die Daten sind in den Tabellen 14 und 15 aufgeführt.

6-Monats-Studie

Für das „Stahl“-Gefäß 272 LAD wird ein Overstretch von 1,25 ermittelt (s Tabelle 16). Das arithmetische Mittel in der Tacrolimusgruppe beträgt $1,15 \pm 0,11$ (s. Tabelle 17).

Tendenzentwicklung

Der Vergleich der Overstretch-Mittelwerte der drei Tacrolimusgruppen zeigt keine Signifikanz ($p=0,519$).

3.3.3 Stentcharakteristika

3.3.3.1 Verletzungsindex (Injury Score)

4-Wochen-Studie

Der arithmetische Mittelwert des Verletzungsindex der 4 Schnittebenen ergibt für die Stahlgruppe einen Injury Score von $1,27 \pm 0,21$ und für die Tacrolimusgruppe einen mittleren Verletzungsindex von $1,07 \pm 0,26$. Die statistische Auswertung mittels T-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,248$) zwischen den Mittelwerten. Die Implantationsdaten sind in den Tabellen 18 und 19 aufgeführt und in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

Gesamttabelle 18: STAHL (4 Wochen-Studie) ((MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen))

Tier-nummer	Gefäß	MW RL mm ²	MW OL mm ²	NF mm ²	IS	SAI	rRL mm	rOL mm	NID mm	NIT mm	RF %	RD %
23014	LAD	2,703	4,690	1,987	1,45	3,00	0,928	1,222	0,294	0,198	42,37	24,08
23032	LAD	3,408	4,228	0,820	1,19	1,50	1,042	1,160	0,119	0,095	19,40	10,22
23033	LCX	2,008	2,363	0,355	1,19	1,50	0,799	0,867	0,068	0,030	15,02	7,82
23069	LAD	1,736	2,898	1,162	1,00	2,25	0,743	0,960	0,217	0,113	40,10	22,60
23078	LAD	2,065	2,443	0,378	1,63	1,33	0,811	0,882	0,071	0,066	15,47	8,06
23096	LAD	2,368	2,907	0,539	1,35	1,33	0,868	0,962	0,094	0,032	18,54	9,75
23096	LCX	2,279	2,847	0,568	1,29	1,33	0,852	0,952	0,100	0,028	19,95	10,53
23098	LAD	2,580	3,463	0,883	1,05	1,50	0,906	1,050	0,144	0,081	25,50	13,69
x		2,393	3,230	0,837	1,27	1,72	0,869	1,007	0,138	0,080	24,54	13,34
SD		0,516	0,838	0,539	0,21	0,60	0,092	0,128	0,079	0,057	10,80	6,44
Min		1,736	2,363	0,355	1,00	1,33	0,743	0,867	0,068	0,028	15,02	7,82
Max		3,408	4,690	1,987	1,63	3,00	1,042	1,222	0,294	0,198	42,37	24,08

Gesamttabelle 19: TACROLIMUS (4-Wochen-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen))

Tier-nummer	Gefäß	MW RL mm ²	MW OL mm ²	NF mm ²	IS	SAI	rOL mm	rRL mm	NID mm	NIT mm	RF %	RD %
23014	LCX	4,904	5,577	0,673	1,31	2,00	1,332	1,249	0,083	0,023	12,07	6,23
23032	LCX	3,262	3,978	0,716	1,01	3,00	1,125	1,019	0,106	0,030	17,99	9,44
23098	LCX	2,988	3,707	0,719	0,69	1,25	1,086	0,975	0,111	0,027	19,38	10,21
23033	LAD	3,714	4,326	0,611	1,25	1,75	1,173	1,087	0,086	0,022	14,14	7,34
23061	LAD	5,574	6,325	0,751	1,11	1,25	1,419	1,332	0,087	0,040	11,88	6,13
23061	LCX	3,581	4,014	0,433	1,32	2,14	1,130	1,068	0,063	0,038	10,79	5,55
23069	LCX	2,702	2,955	0,253	1,22	1,00	0,970	0,927	0,042	0,021	8,57	4,38
23078	LCX	4,444	4,730	0,286	0,67	1,75	1,227	1,189	0,038	0,029	6,04	3,07
x		3,896	4,451	0,555	1,07	1,77	1,183	1,106	0,077	0,029	12,61	6,54
SD		0,994	1,074	0,202	0,26	0,64	0,142	0,140	0,027	0,007	4,48	2,41
Min		2,702	2,955	0,253	0,67	1,00	0,970	0,927	0,038	0,021	6,04	3,07
Max		5,574	6,325	0,751	1,32	3,00	1,419	1,332	0,111	0,040	19,38	10,21

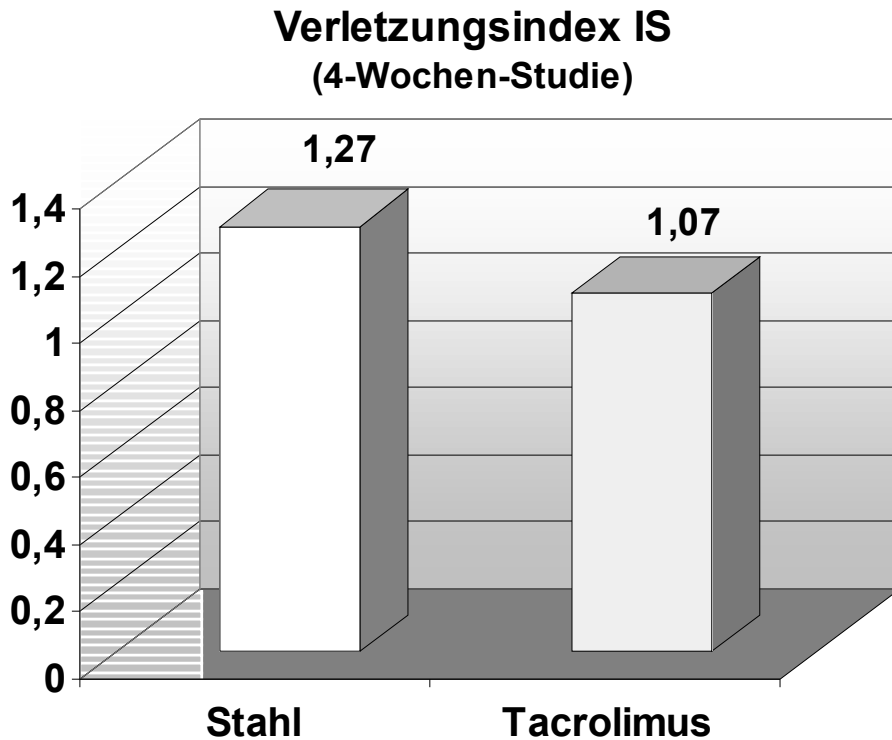


Abbildung 16: Mittlerer Verletzungsindex (IS) der Stahl- und Tacrolimusgruppe (4 Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Die Verletzungsindices für die Gefäße der Stahlgruppe betragen 1,08 für 263 LCX und 1,14 für das Gefäß ERS LAD. Für die Tacrolimusgruppe wurde ein arithmetisches Mittel von $1,14 \pm 0,10$ berechnet. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 20 und 21 ersichtlich.

6-Monats-Studie

Für das Gefäß 272 LAD berechnet sich ein IS von 1,18, für 258 LAD ein IS von 1,24. Für die Gruppe der beschichteten Stents ergibt sich ein Mittelwert von $1,18 \pm 0,14$. Die Daten sind aus Tabellen 22 und 23 ersichtlich.

Tendenzentwicklung

Für alle drei Tacrolimusgruppen ergeben sich für den IS Mittelwerte, die sich nicht signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,62$).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Gesamttabelle 20: STAHL (3-Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen))

Tier-nummer	Gefäß	MW RL mm ²	MW OL mm ²	NF mm ²	IS	SAI	rRL mm	rOL mm	NID mm	NIT mm	RF %	RD %
263	LCX	3,053	4,541	1,488	1,08	1,00	0,986	1,202	0,216	0,095	32,768	18,005
Ersatz	LAD	4,024	4,541	0,517	1,14	1,33	1,132	1,202	0,071	0,416	11,385	5,865

Gesamttabelle 21: TACROLIMUS (3 Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen))

Tier nummer	Gefäß	MW RL mm ²	MW OL mm ²	NF mm ²	IS	SAI	rRL mm	rOL mm	NID mm	NIT mm	RF %	RD %
263	LAD	3,578	4,158	0,58	1,33	2,75	1,067	1,150	0,083	0,037	13,95	7,23
265	LCX	3,476	4,107	0,631	1,17	1,33	1,052	1,143	0,091	0,032	15,36	8,00
265	LAD	3,573	4,314	0,741	1,13	1,00	1,066	1,172	0,105	0,037	17,18	8,99
oO	LCX	3,366	4,784	1,418	1,13	3,00	1,035	1,234	0,199	0,060	29,64	16,12
oO	LAD	3,109	4,521	1,412	1,04	1,33	0,995	1,200	0,205	0,088	31,23	17,07
Ersatz	LCX	5,698	6,984	1,286	1,07	2,25	1,347	1,491	0,144	0,234	18,41	9,68
x		3,800	4,811	1,011	1,14	1,94	1,09	1,23	0,138	0,138	20,96	11,18
SD		0,946	1,093	0,401	0,10	0,84	0,13	0,13	0,050	0,078	7,51	4,29
Min		3,109	4,107	0,580	1,04	1	0,99	1,14	0,080	0,032	13,95	7,24
Max		5,698	6,984	1,418	1,33	3	1,35	1,49	0,200	0,234	31,23	17,07

Gesamttabelle 22 STAHL (6-Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen))

Tier-nummer	Gefäß	MW RL mm ²	MW OL mm ²	NF mm ²	IS	SAI	rRL mm	rOL mm	NID mm	NIT mm	RF %	RD %
272	LAD	4,105	5,854	1,749	1,18	2,50	1,143	1,365	0,222	0,078	29,88	16,26
258	LAD	1,863	4,917	3,054	1,24	1,75	0,770	1,251	0,481	0,294	62,11	38,45

Gesamttabelle 23: TACROLIMUS (6-Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen))

Tier-nummer	Gefäß	MW RL mm ²	MW OL mm ²	NF mm ²	IS	SAI	rRL mm	rOL mm	NID mm	NIT mm	RF %	RD %
258	LCX	3,415	5,273	1,858	1,37	2	1,043	1,296	0,253	0,136	35,24	19,52
262	LCX	5,726	7,755	2,029	1,09	1	1,350	1,571	0,221	0,107	26,16	14,07
51	LCX	2,51	3,885	1,375	1,241	1,75	0,894	1,112	0,218	0,078	35,39	19,62
51	LAD	2,651	5,208	2,557	1,176	2,50	0,919	1,288	0,369	0,196	49,10	28,65
272	LCX	3,578	5,166	1,588	1	1	1,067	1,282	0,215	0,079	30,74	16,78
x		3,576	5,457	1,881	1,18	1,65	1,054	1,310	0,255	0,119	35,33	19,73
SD		1,288	1,408	0,453	0,14	0,65	0,182	0,165	0,065	0,049	8,58	5,49
Min		2,510	3,885	1,375	1,00	1,00	0,894	1,112	0,215	0,078	26,16	14,07
Max		5,726	7,755	2,557	1,37	2,50	1,350	1,571	0,369	0,196	49,10	28,65

3.3.3.2 Stentaufdehnungsindex (SAI)

4-Wochen-Studie

Der mittlere Stentaufdehnungsindex (SAI) wird als Mittelwert aus vier Schnittebenen angegeben. Er beträgt für die Stahlgruppe $1,72 \pm 0,6$ und für die Tacrolimusgruppe $1,77 \pm 0,64$ (s. Tabellen 18 und 19). Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,958$). Das Säulendiagramm in Abbildung 18 stellt die Ergebnisse graphisch dar.

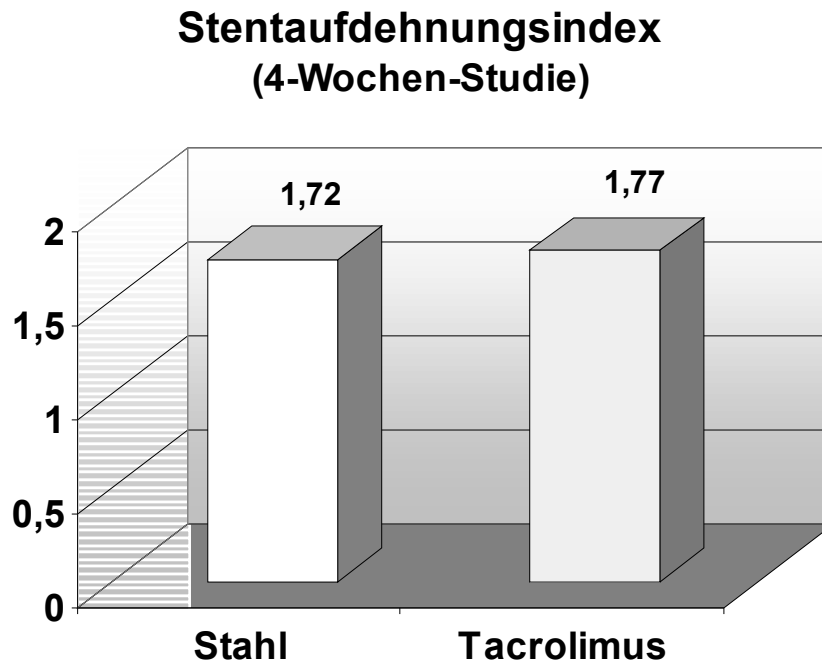


Abbildung 17: Mittlerer Stentaufdehnungsindex (SAI) der Stahl und Tacrolimusgruppe (4-Wochenstudie)

3-Monats-Studie

Der Stentaufdehnungsindex beträgt für das Stahlgefäß 263 LCX 1,00 und für das ERS LAD – Gefäß 1,33. Der mittlere SAI für die Tacrolimusgruppe beträgt $1,94 \pm 0,84$. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 20 und 21 ersichtlich.

6-Monats-Studie

Das Gefäß 272 LAD weist einen SAI von 2,5 und der Stent 258 LAD einen Aufdehnungsindex von 1,75 auf. Das arithmetische Mittel für die Gruppe der beschichteten Stents beläuft sich auf $1,65 \pm 0,65$. Die Ergebnisse sind den Tabellen 22 und 23 zu entnehmen.

Tendenzentwicklung

Der Vergleich der Mittelwerte des SAIs der Tacrolimusgruppen mittels ANOVA ergibt einen p-Wert von 0,788 und ist somit nicht signifikant.

3.3.4 Ergebnisse der Histomorphometrie

3.3.4.1 Neointimale Fläche (NF)

4-Wochen-Studie

Bei der absoluten Neointimafläche (NF) in mm² ergibt sich für die Gruppe der Stahlstents ein Mittelwert von $0,838 \pm 0,539$ und für die Tacrolimusgruppe $0,555 \pm 0,264$. Die Werte errechnen sich als Mittelwerte aus den Messungen der einzelnen Stentebenen. Die Daten sind in Tabelle 18 und 19 aufgeführt und in Abbildung 19 optisch dargestellt. Die Signifikanztestung ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,294$).

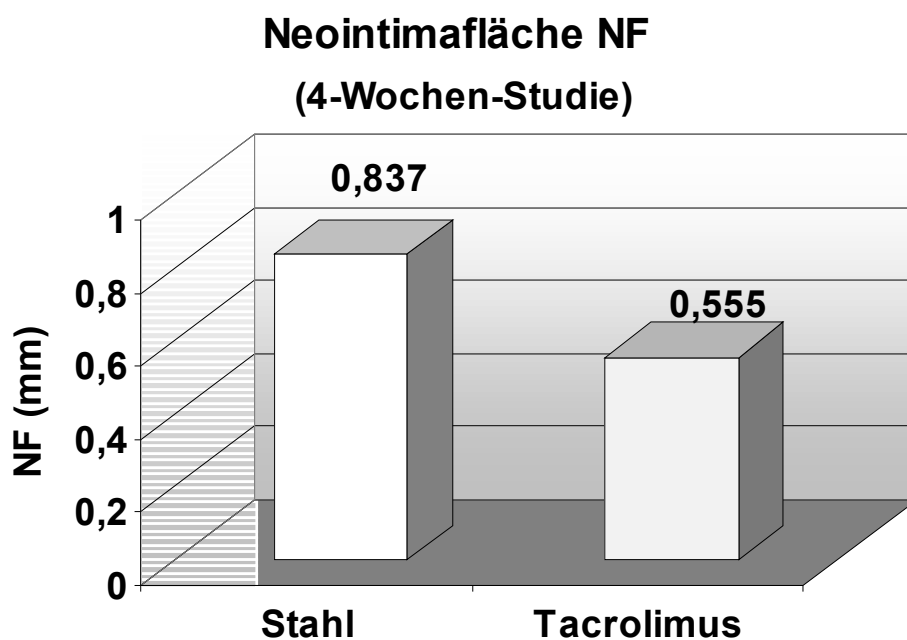


Abbildung 18: Absolute Neointimafläche für Stahl und Tacrolimus (4-Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Die Ausmessung des mit Stahl belegten Gefäßes 263 LCX ergibt eine NF von 1,488 mm², die des ERS LAD 0,517 mm². Der Mittelwert aller Neointimaflächen der Tacrolimusgruppe ist 1,011±0,401. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 20 und 21 ersichtlich.

6-Monats-Studie

Die zugebildete, neointimale Fläche der mit unbeschichteten Stents versehenen Gefäße beträgt bei 272 LAD 1,749 mm² und bei 258 LAD 3,054 mm². Als Mittel aus der Tacrolimusgruppe ergibt sich 1,881±0,453. Die Ergebnisse sind den Tabellen 22 und 23 zu entnehmen.

3.3.4.2 Neointimadicke, berechnet (NID)

4-Wochen-Studie

Die berechnete Neointimadicke (NID) über den einzelnen Stentstreben ergibt sich aus den Flächenmessungen (s. Kapitel 3.2.6.2.). Statistisch lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (p=0,059). Als NID der Stahlgruppe ergibt sich ein Wert von 0,138±0,079 und für die Tacrolimusgruppe errechnet sich ein Mittelwert von 0,077±0,027. Die Daten sind den Tabellen 18 und 19 zu entnehmen, sie sind in Abbildung 20 graphisch dargestellt.

3-Monats-Studie

Die NID des Stahlgefäßes 263 LCX beträgt 0,216 mm und die des ERS LAD 0,071 mm. Als arithmetisches Mittel errechnet sich in der Gruppe der beschichteten Stents ein Betrag von 0,138±0,05 mm. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 20 und 21 ersichtlich.

6-Monats-Studie

Für das Gefäß 272 LAD ergibt sich ein NID-Wert von 0,222 mm und für 258 LAD ein Wert von 0,481 mm. Für die Tacrolimusgruppe wird ein Mittelwert von 0,255±0,065 errechnet. Die Ergebnisse sind den Tabellen 22 und 23 zu entnehmen.

3.3.4.3 Neointimadicke, gemessen (NIT)

4-Wochen-Studie

Der Mittelwert der über den Struts gemessenen Neointimadicke in mm in jeder Schnittebene ergibt in der Stahlgruppe einen Mittelwert von $0,08 \pm 0,057$ und in der Tacrolimusgruppe einen Mittelwert von $0,029 \pm 0,007$. Der T-Test ergibt einen signifikanten p-Wert von 0,012. Die Daten sind den Tabellen 18 und 19 zu entnehmen, sie sind in Abbildung 20 graphisch dargestellt.

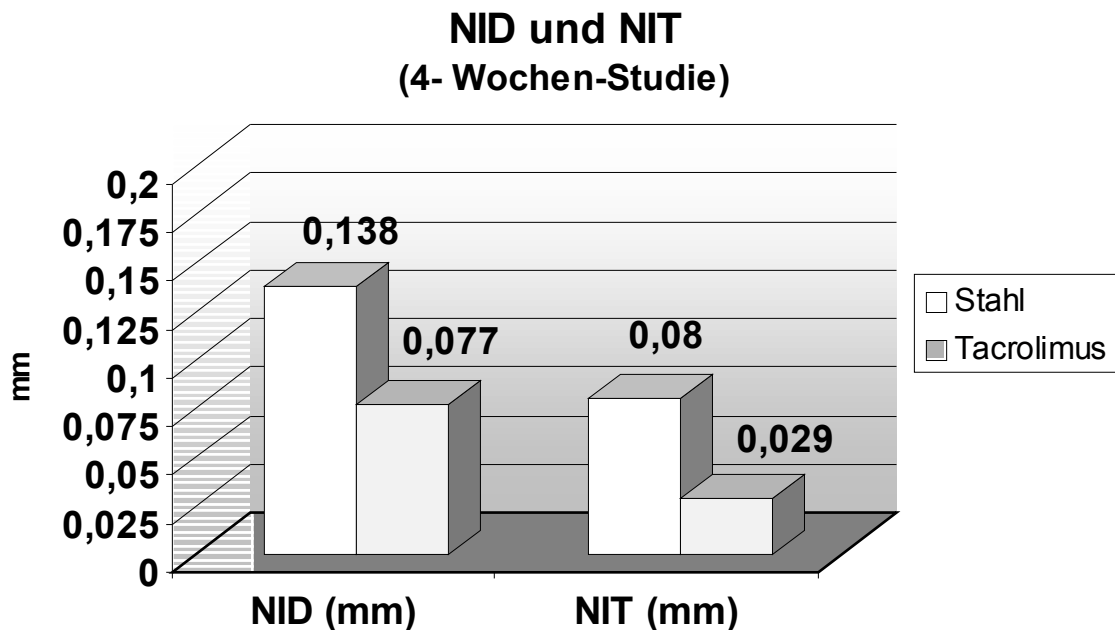


Abbildung 19: Neointimadicke, gemessen (NIT) und berechnet (NID) für Stahl- und Tacrolimusgruppe (4-Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Über den Struts der Stahlgefäße wird für 263 LCX eine mittlere NIT von 0,095 mm und für ERS LAD ein Mittelwert von 0,416 ausgemessen. Für die Tacrolimusgruppe ergibt sich eine mittlere NIT von $0,138 \pm 0,078$. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 20 und 21 ersichtlich.

6-Monats-Studie

Das Gefäß 272 LAD weist eine NIT von 0,078mm und das Gefäß 258 LAD von 0,294mm auf. Das arithmetische Mittel in der Gruppe der beschichteten Stents beläuft sich auf $0,119 \pm 0,049$ mm. Die Ergebnisse sind den Tabellen 22 und 23 zu entnehmen.

3.3.4.4 Flächenbezogene Restenose

4-Wochen-Studie

Die flächenbezogene Restenose in % bezeichnet die Lumenverringerng des Gefäßes hinsichtlich der Querschnittsfläche innerhalb des Versuchszeitraumes (s. Kapitel 3.2.6.4.). Sie

beträgt für die Stahlgruppe $24,25 \pm 10,80$ und für die beschichteten Stents $12,61 \pm 4,49$ (s. Tabelle 18 und 19). Der Unterschied der Mittelwerte ist signifikant ($p=0,017$). Die graphische Darstellung erfolgt in Abbildung 21:

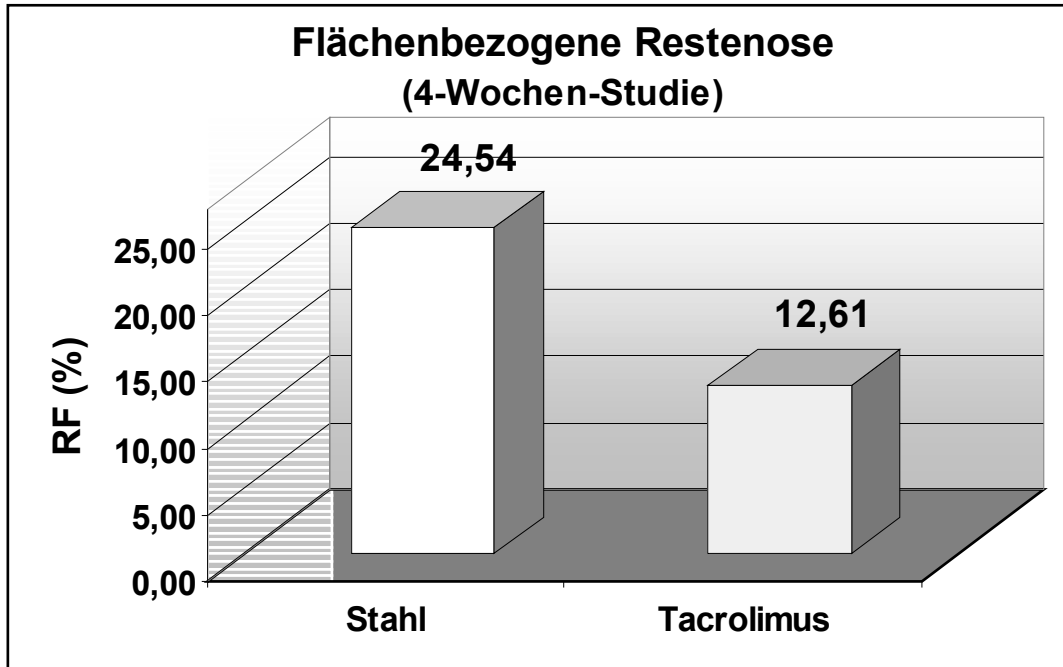


Abbildung 20: Flächenbezogene Restenose (RF) der Stahl- und Tacrolimusgruppe (4-Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Die flächenbezogene Restenose berechnet sich für das Stahlgefäß 263 LCX als 32,77 % und für das Gefäß ERS LAD als 11,39 %. Als Mittelwert der FK 506-Gruppe ergibt sich eine Restenoserate von $20,96 \pm 7,51$. Die Ergebnisse sind den Tabellen 21 und 22 zu entnehmen..

6-Monats-Studie

Eine RF von 29,88 % errechnet sich für Gefäß 272 LAD und von 62,11% für 258 LAD. Eine mittlere, flächenbezogene Restenoserate von 35,33% weist die Tacrolimusgruppe auf. Tabelle 23 und 24 stellen die Ergebnisse dar.

3.3.4.5 Durchmesserbezogene Restenose

4-Wochen-Studie

Die auf den Durchmesser bezogene Restenose in % ergibt für die Stahlstents einen Mittelwert von $13,34 \pm 6,44$ und für die Tacrolimusstents einen Wert von $6,54 \pm 2,41$. Der mittels T-Test ermittelte p-Wert hat einen Größe von 0,005 und belegt damit die Signifikanz des

Unterschiedes. Die Zahlenwerte sind aus Tabelle 18 und 19 ersichtlich und werden mittels Säulendiagramm in Abbildung 22 dargestellt.

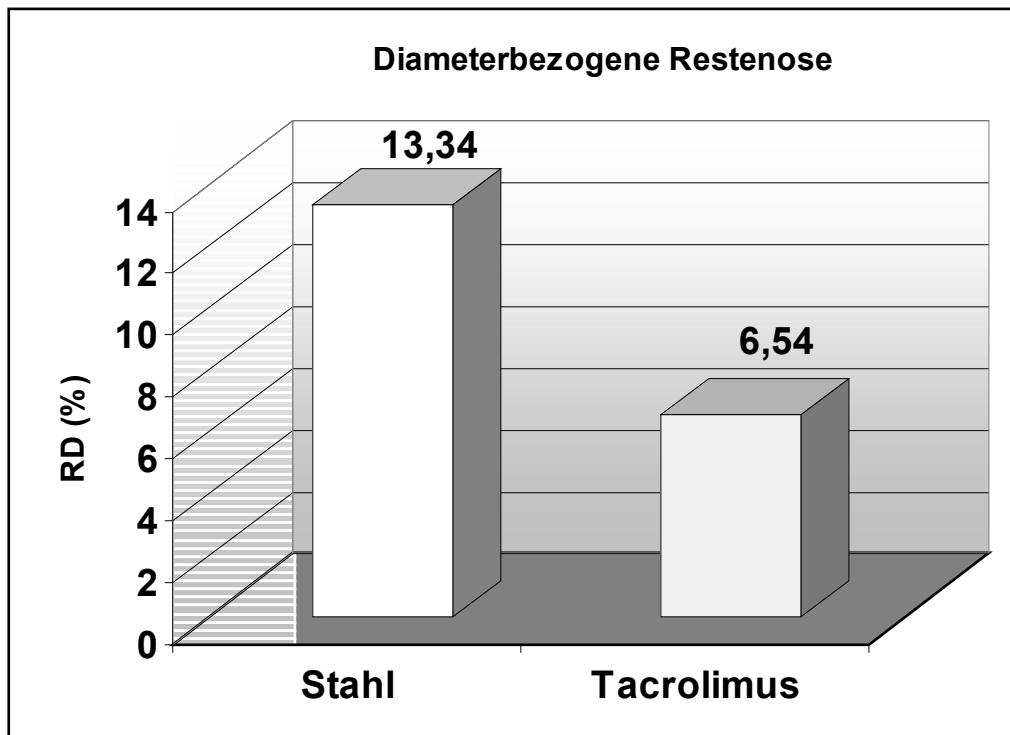


Abbildung 21: Diameterbezogene Restenose (RD) in % für Stahl und Tacrolimus (4-Wochen-Studie)

3-Monats-Studie

Die diameterbezogene Restenose beläuft sich für 263 LCX auf 18,01 % und für ERS LAD auf 5,87 %. Für die Tacrolimusgruppe berechnet sich ein arithmetischer Mittelwert von 11,18 %. Die Ergebnisse sind den Tabellen 20 und 21 zu entnehmen.

6-Monats-Studie

Die Restenoserate des Gefäßes 272 LAD beträgt 16,26 %, die des Gefäßes 258 LAD 38,45 %. In der Gruppe der beschichteten Stents ergibt sich ein Mittelwert von $19,73 \pm 5,49$ %. Die Daten sind aus den Tabellen 22 und 23 ersichtlich.

Tendenzentwicklung

Die Entwicklung der diameter- und flächenbezogenen Restenoserate über die drei Versuchszeiträume wird für die Tacrolimusgruppen in Abbildung 23 dargestellt.

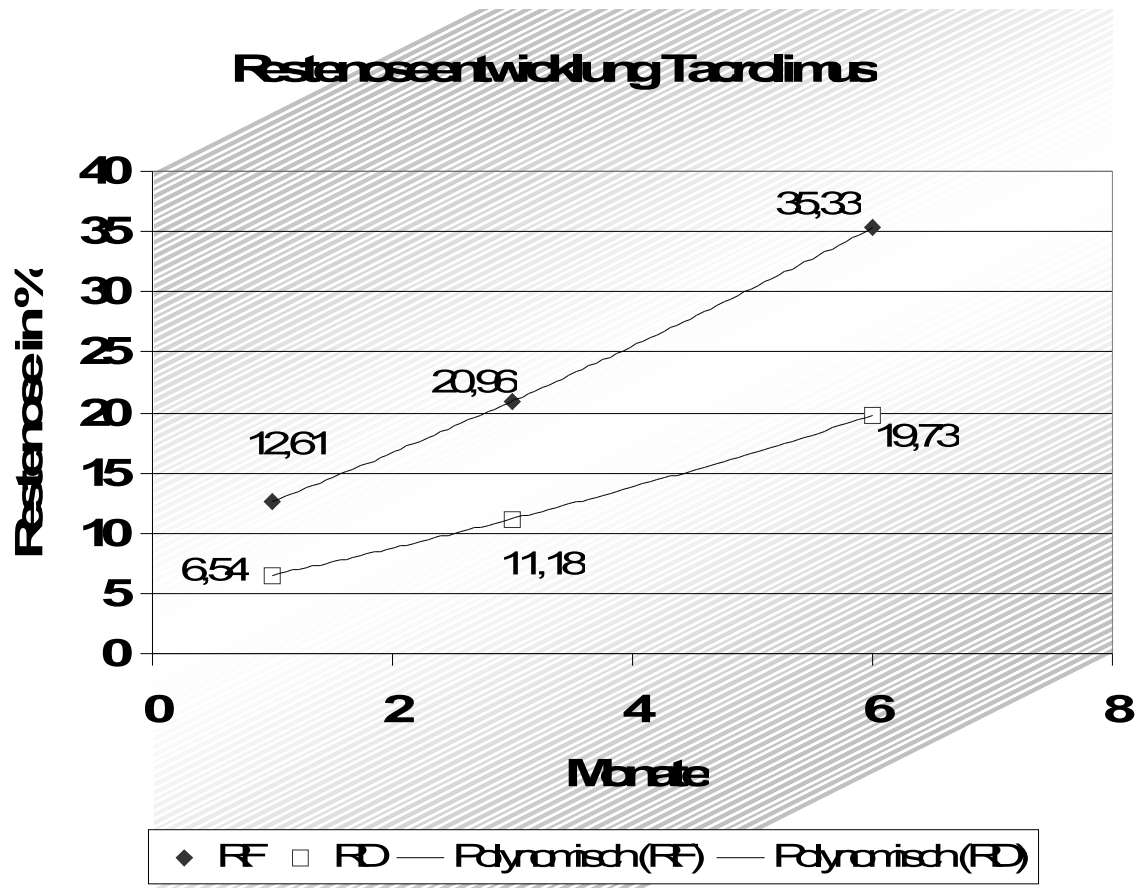


Abbildung 22: Restenoseentwicklung unter Tacrolimus über 4 Wochen, 3 und 6 Monate (RD: diameterbezogene Restenose; RF: flächenbezogene Restenose)

3.3.4.6 Korrelationen zwischen den histomorphometrischen Ergebnissen

Um eine lineare Abhängigkeit zwischen zwei Parametern zu beschreiben, wird der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

Stentaufdehnungsindex und diameterbezogene Restenose

Als wichtiger Restenoseparameter gilt die diameterabhängige Restenoserate nach 4 Wochen. Die Betrachtung der Korrelation zwischen dem Stentaufdehnungsindex, der als wichtiges Maß für die verursachte Gefäßwandbelastung gilt, und der diameterabhängigen Restenoserate weist den direkt proportionalen Zusammenhang zwischen diesen Parametern nach. Die Korrelationskoeffizienten für die betrachteten Gruppen sowie deren Signifikanz sind in Tabelle 24 wiedergegeben. Alle betrachteten Korrelationskoeffizienten (Tabelle 24) sind positiv, die p=Werte bei den Gruppen „Alle Stents“, „4-Wochen-Gruppe gesamt“ und „4 Wochen Tacrolimus“ signifikant.

Tabelle 24: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanz für Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogene Restenose (RD) (alle Versuchszeiträume)

	n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p
Alle Stents	31	0,349	0,027
4-Wochen-Gruppe gesamt	16	0,51	0,022
4 Wochen Tacrolimus	8	0,326	0,0005
4 Wochen Stahl	8	0,926	0,264
3- Monats-Gruppe gesamt	8	0,085	0,421
3 Monate Tacrolimus	6	0,326	0,264
6-Monats-Gruppe gesamt	7	0,218	0,319
6 Monate Tacrolimus	5	0,725	0,083

Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 24, 25 und 26 graphisch dargestellt und die Tendenzen durch eine Trendlinie verdeutlicht.

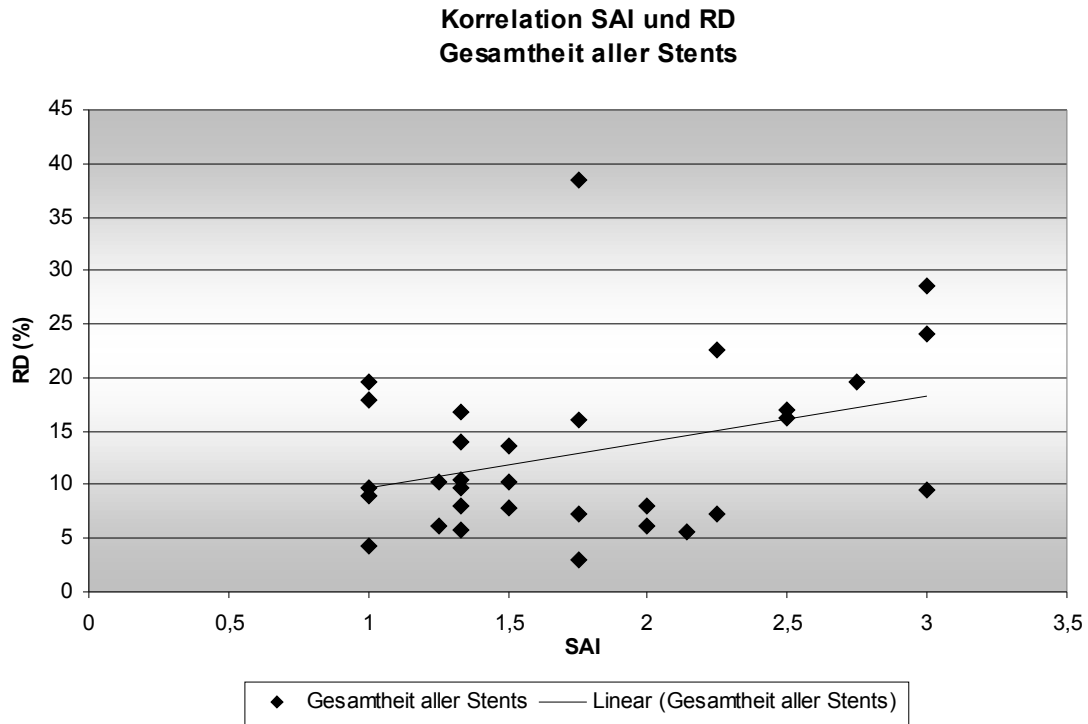


Abbildung 23: Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogener Restenose (RD) in % (Gesamtheit aller Stents)

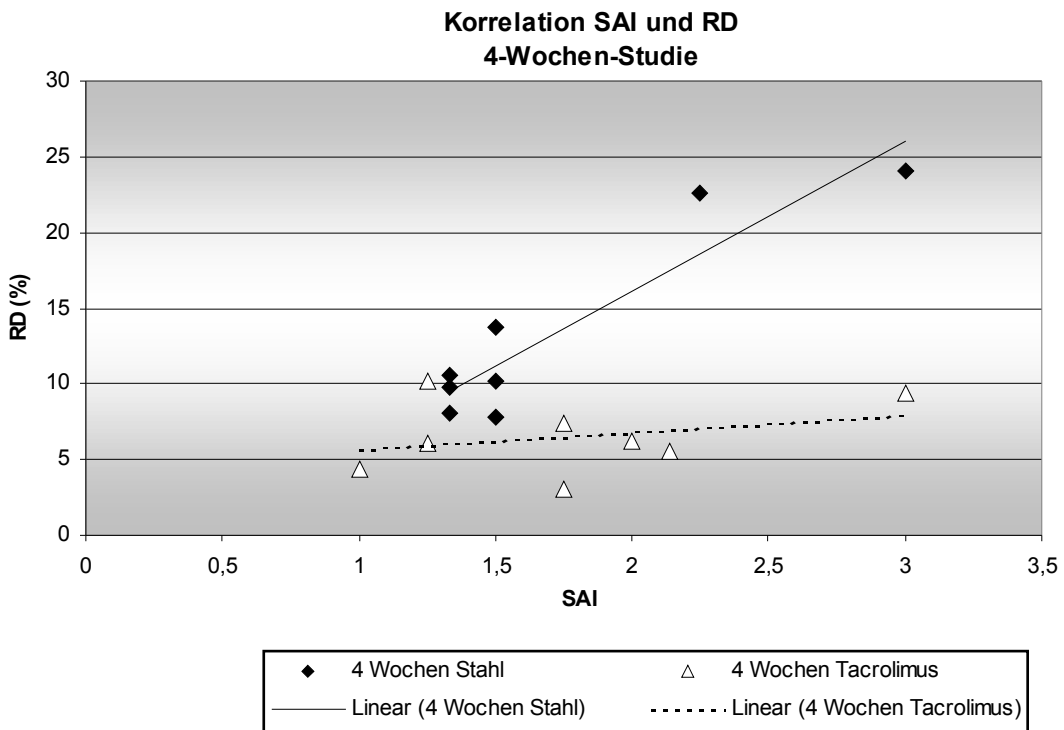


Abbildung 24: Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogener Restenose (RD) zwischen den Gruppen der 4-Wochen-Studie

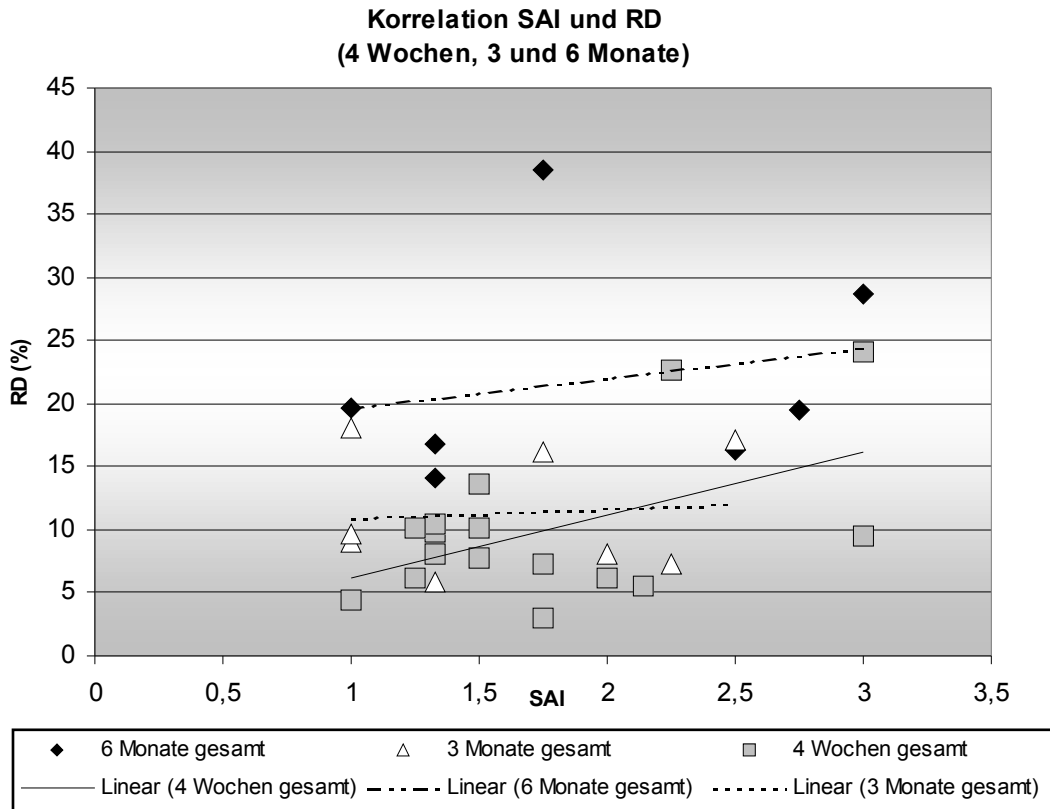


Abbildung 25: Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogener Restenose (RD) (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate)

Injury Score und diameterbezogene Restenose

Der Injury Score als Maß der akuten Verletzung, dem die Gefäßwand ausgesetzt wird, wird mit der diameterabhängigen Restenose in Bezug gesetzt. Bei der Gesamtheit der Stents ist eine leicht positive, nicht signifikante Korrelation zu verzeichnen ($r=0,113$, $p=0,338$). Außer in der 4-Wochen-Gruppe Stahl, der 3-Monats-Gruppe Tacrolimus und der Gruppe 3 Monate gesamt finden sich positive Korrelationskoeffizienten, die aber durchweg nicht signifikant sind. Die Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen p -Werte werden in Tabelle 25 dargestellt. Die graphische Darstellung der Daten aus Tabelle 25 erfolgt in den Abbildungen 27, 28 und 29.

Tabelle 25 **Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanz für Injury Score (IS) und diameterbezogene Restenose (RD) (alle Versuchszeiträume)**

	n	Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p
--	---	---------------------------	---------------

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Alle Stents	31	0,094	0,308
4-Wochen-Gruppe gesamt	16	0,113	0,338
4 Wochen Tacrolimus	8	0,16	0,353
4 Wochen Stahl	8	-0,238	0,29
3- Monats-Gruppe gesamt	8	-0,567	0,071
3 Monate Tacrolimus	6	-0,309	0,307
6-Monats-Gruppe gesamt	7	0,326	0,238
6 Monate Tacrolimus	5	0,309	0,307

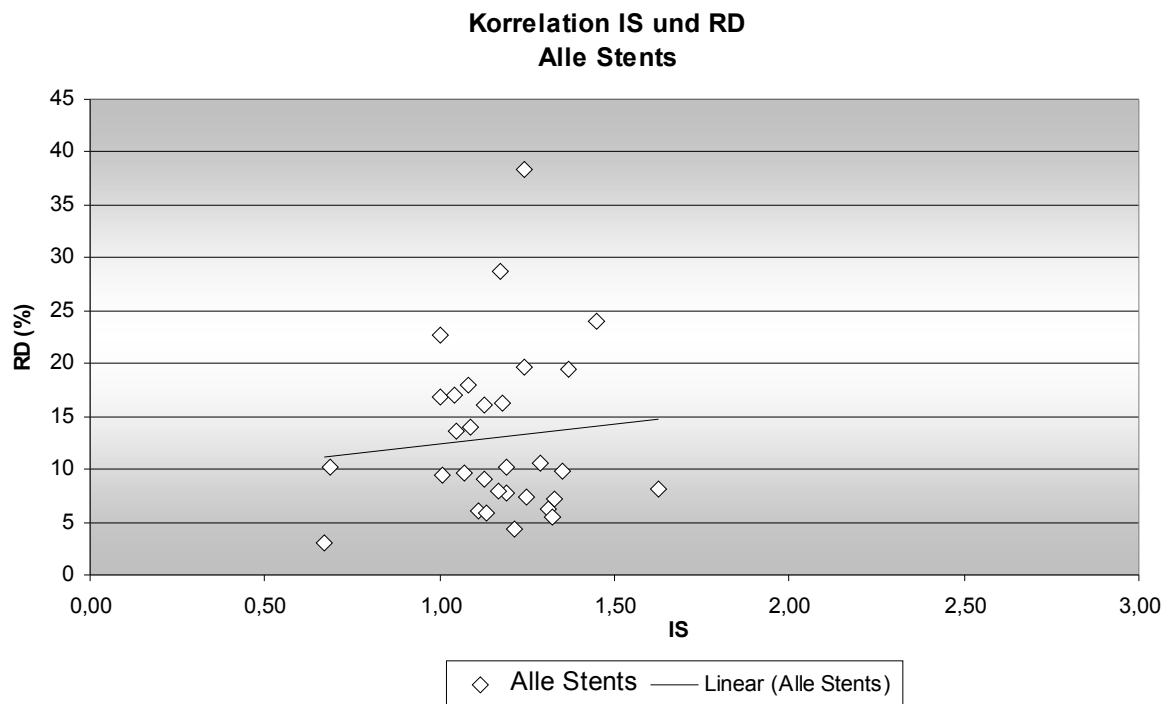


Abbildung 26: Korrelation zwischen Injury Score (IS) und diameterbezogener Restenose (RD) (Gesamtheit aller Stents)

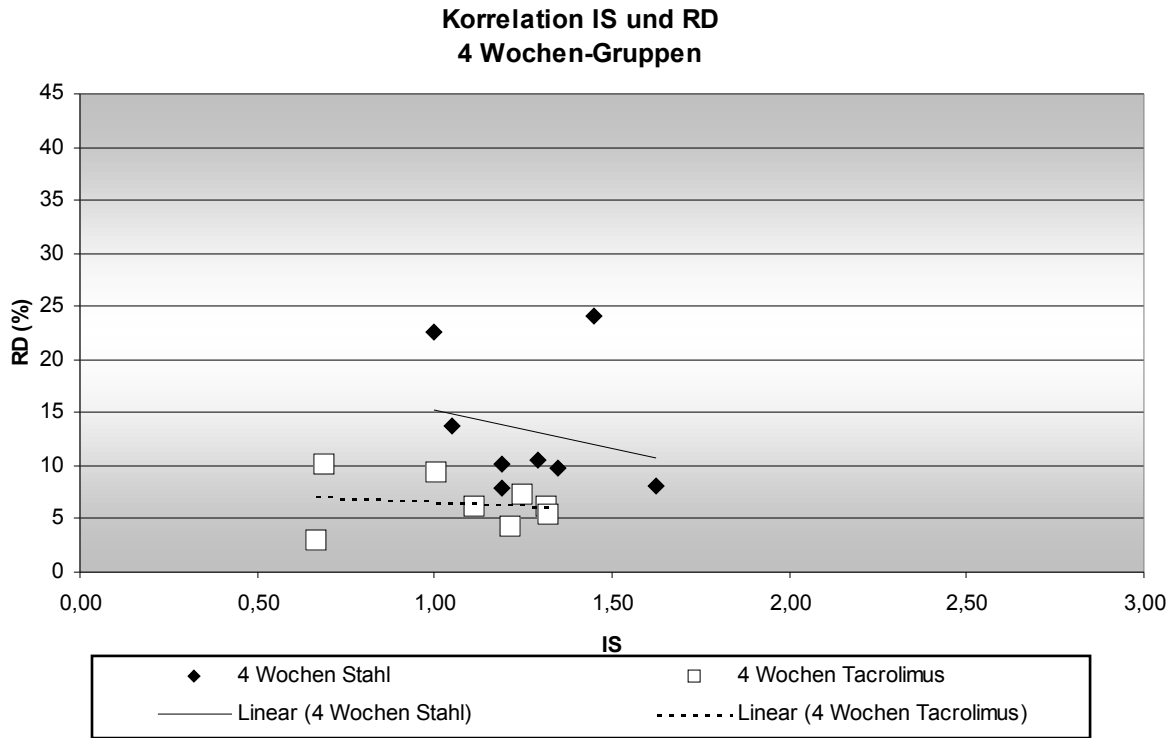


Abbildung 27: Korrelation zwischen Injury Score (IS) und diameterbezogener Restenose (RD) (4 Wochen-Gruppen)

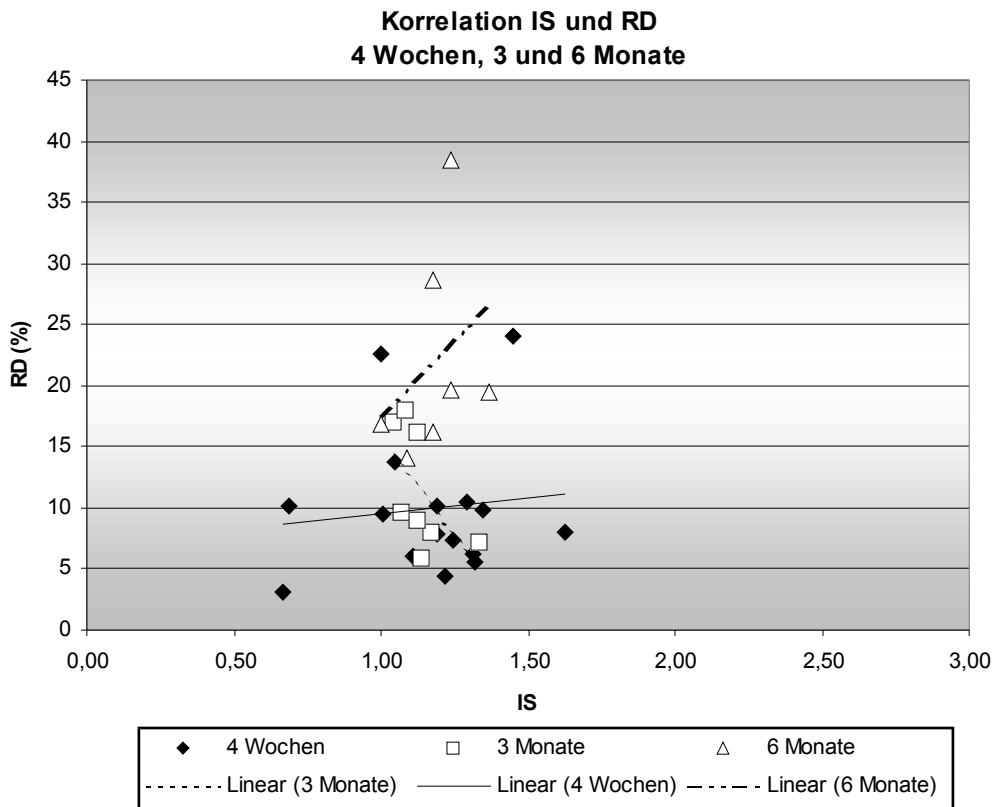


Abbildung 28: Korrelation zwischen Injury Score (IS) und diameterbezogener Restenose (RD) (4 Wochen, 3 und 6 Monate)

3.3.5 Ergebnisse der Histomorphologie

3.3.5.1 Histologische Auswertung des Myokards

Entsprechend dem in Kapitel 3.2.7.1. beschriebenen Verfahren wird das die stenttragenden Gefäße umgebende Myokard hinsichtlich Entzündungsreaktion, Narbenbildung und nekrotischer Veränderungen untersucht. In keinem der histologischen Schnitte können Veränderungen dieser Art festgestellt werden.

3.3.5.2 Histologische Auswertung der stenttragenden Gefäße

Die histologische Auswertung ergibt in allen 6 Untersuchungsgruppen eine vollständige Einheilung des Stents in das Gefäß. Alle Struts sind von einem geschlossenen Neoendothel überzogen.

4-Wochen-Studie

Wie in Kapitel 3.2.7.2. beschrieben, werden die HE-gefärbten Schnitte quantitativ auf Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen sowie semi-quantitativ auf Nekrosen, Vakuolen, Thromben, Hämorrhagien und Pigmente untersucht.

Für die Stahlgruppe ergeben sich Mittelwerte pro Strut von 1,9 Lymphozyten/Strut, 1,05 Granulozyten/Strut und 1,74 Makrophagen pro Strut, für die Tacrolimusgruppe 0,329 Lymphozyten/Strut, 0,047 Granulozyten/Strut und 0,219 Makrophagen/Strut (s. Tabelle 26 und Tabelle 27). Die statistische Auswertung ergibt für alle Zellarten einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 und 27 aufgeführt und in Abbildung 30 graphisch dargestellt.

Fremdkörperriesenzellen, Vakuolen und Thromben können in keinem der Schnitte gefunden werden.

Tabelle 26: STAHL Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (4-Wochen-Studie)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tiernummer	Gefäß	Entzündung		FK-Reaktion	
		Lymphozyten	Granulozyten	Makrophagen	FKRZ
23014	LAD	5,875	3,25	4	0
23032	LAD	1,571	0	1,571	0
23033	LCX	0,625	0,375	0,375	0
23069	LCX	0,625	0	0,25	0
23078	LCX	1,625	1,625	1,375	0
23096	LCX	1,625	1	2,125	0
23096	LAD	2	1	1,5	0
23098	LAD	1,25	1,125	2,75	0
x		1,90	1,05	1,74	0
SD		1,68	1,06	1,23	0
Min		0,625	0	25	0
Max		5,875	3,25	4	0

Tabelle 27: TACROLIMUS Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (4-Wochen-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Entzündung		FK-Reaktion	
		Lymphozyten	Granulozyten	Makrophagen	FKRZ
23014	LCX	0,167	0	0,34	0
23032	LCX	0,67	0	0,33	0
23033	LAD	0,5	0	0	0
23061	LAD	0,125	0	0	0
23061	LCX	0,375	0	0,5	0
23069	LCX	0,625	0,125	0,25	0
23078	LCX	0,167	0	0,33	0
23098	LCX	0	0,25	0	0
x		0,329	0,047	0,219	0
SD		0,250	0,093	0,194	0
Min		0	0,125	0	0
Max		0,625	0,25	0,34	0

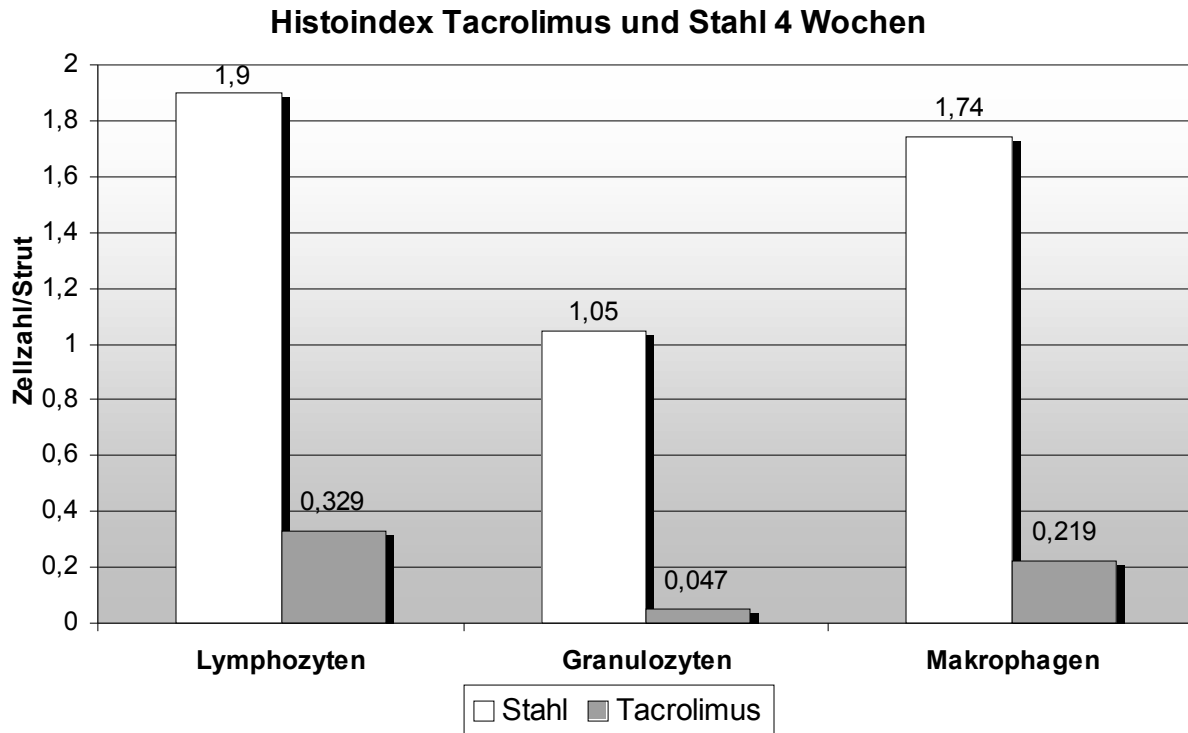


Abbildung 29: Histoindeindex Tacrolimus- und Stahlgruppen (4 Wochen-Studie)

Ein hochgradig signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) besteht nach Anwendung des Scoresystem hinsichtlich des Vorhandenseins von *Nekrosen* (Stahl: 0,34 Score/Strut; Tacrolimus: 0,00 Score/Strut). Auch *Hämorrhagien* treten in der Gruppe der unbeschichteten Stents (0,4 Score/Strut) im Verhältnis zur FK 506-Gruppe (0,13 Score/Strut) vermehrt auf. Ihr Unterschied wird durch den p-Wert von 0,015 als signifikant belegt. Für das Auftreten der *Pigmente* ergibt sich ein mittlerer Scorewert von 1,02 in der Stahlgruppe und von 0,136 in der Tacrolimusgruppe. Der Unterschied hinsichtlich dieses Parameters ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Die *Neovaskularisationen* treten in der Stahlgruppe mit einem mittleren Scorewert von 0,25 auf, wogegen sie in der Gruppe der beschichteten Stents gar nicht vorkommen. Die statistische Auswertung ergibt einen hochgradig signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$).

Innerhalb der 3-Monats- und der 6-Monats-Studie treten keine Fremdkörperriesenzellen, Nekrosen, Vakuolen, Thromben, Hämorrhagien, Pigmente oder Neovaskularisationen auf.

In der 3-Monats-Studie ergibt sich für die Lymphozyten in der Tacrolimusgruppe ein Mittelwert von 0,463 Zellen/Strut, die beiden Stahlgefäße zeigen Werte von 1,5 Lymphozyten/Strut (263 LCX) und von 0,33 Lymphozyten/Strut (ERS LAD).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Granulozyten treten im Gefäß 263 LCX gar nicht auf und für ERS LAD findet sich ein Mittelwert von 0,33 Zellen/Strut. Die Auswertung der Tacrolimusgruppe ergibt einen Mittelwert von 0,276 Granulozyten/Strut.

Für die Makrophagen findet sich ein arithmetisches Mittel von 0,323 Zellen/Strut in der FK 506-gruppe und für die Stahlgefäße von 2,33 für 263 LCX und von 1 für ERS LAD. Die Ergebnisse sind den Tabellen 28 und 29 zu entnehmen.

Tabelle 28: STAHL Mittelwert der Einzelgefäße der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (3-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Entzündung		FK-Reaktion	
		Lymphozyten	Granulozyten	Makrophagen	FKRZ
263	LCX	1,5	0	2,33	0
ERS	LAD	0,33	0,167	1	0

Tabelle 29: TACROLIMUS Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (3-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Entzündung		FK-Reaktion	
		Lymphozyten	Granulozyten	Makrophagen	FKRZ
263	LAD	1	0,25	0,5	0
265	LCX	0	0,834	0	0
265	LAD	0,6	0	0,4	0
oO	LCX	0	0,571	0,143	0
oO	LAD	0,714	0	0,571	0
ERS	LCX	0	0	0	0
x		0,386	0,276	0,323	0
SD		0,442	0,354	0,243	0
Min		0	0	0	0
Max		1	0,834	0,571	0

In der 6-Monats-Studie ergibt sich für die Lymphozyten in der Tacrolimusgruppe eine mittlere Lymphozytenzahl von 0,463. Für die Gefäße der unbeschichteten Stents ergeben sich Werte von 0,625 für 272 LAD und 0,75 für 258 LAD.

Die Auszählung der Granulozyten führt zu einem Mittelwert von 0,158 in der Tacrolimusgruppe. Für 272 LAD ergibt sich ein Wert von 0,375 Granulozyten/Strut und für 258 LAD 0,125 Granulozyten/Strut.

Die histologische Auszählung der Makrophagen ermittelt einen Wert von 0,785 Makrophagen in der Gruppe der beschichteten Stents. 0,375 (272 LAD) und 0,125 (258 LAD) Makrophagen/Strut werden als Mittelwerte der Stahlgefäße ausgezählt. Die beschriebenen Daten sind aus den Tabellen 30 und 31 ersichtlich.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tabelle 30: STAHL Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (6-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Entzündung		FK-Reaktion	
		Lymphozyten	Granulozyten	Makrophagen	FKRZ
272	LAD	0,625	0,375	0,625	0
258	LAD	0,75	0,125	0,625	0

Tabelle 31: TACROLIMUS Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (6-Monats-Studie)

Tiernummer	Gefäß	Entzündung		FK-Reaktion	
		Lymphozyten	Granulozyten	Makrophagen	FKRZ
258	LCX	0,375	0,125	0,375	0
262	LCX	1	0,667	0,667	0
51	LCX	0,375	0	1	0
51	LAD	0,286	0	0,714	0
272	LCX	0,34	0	1,167	0
x		0,475	0,158	0,785	0
SD		0,296	0,289	0,308	0
Min		0,286	0	0,375	0
Max		1	0,667	1,167	0

3.3.5.3 Korrelationen mit histomorphometrischen Parametern

Um den Zusammenhang zwischen Verletzung der Gefäßwand (IS) und dem Auftreten von Entzündungszellen einerseits und der Restenoseentwicklung (RD) und der Zellzahl/Strut andererseits darzustellen, werden innerhalb der 4-Wochen-Gruppen Korrelationskoeffizienten berechnet. Sie sind in Tabelle 32 mit den Ergebnissen der Signifikanztestung angegeben. Alle in Bezug gesetzten Parameter weisen einen signifikanten, positiven Zusammenhang auf.

In Abbildung 32 wird der Zusammenhang zwischen Histoindex der einzelnen Zellarten und dem Injury Score, in Abbildung 31 die Beziehung zwischen Histoindex und Restenoseentwicklung verdeutlicht

Tabelle 32: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanz für den Histoindex der Entzündungszellen und Injury Score (IS) bzw. diameterbezogener Restenose (RD) (4-Wochen-Studie)

Parameter	Lymphozyten		Granulozyten		Makrophagen	
	IS	RD	IS	RD	IS	RD
Korrelationskoeffizient r	0,48	0,676	0,511	0,588	0,428	0,596
Signifikanz p	0,03	0,002	0,021	0,008	0,049	0,007

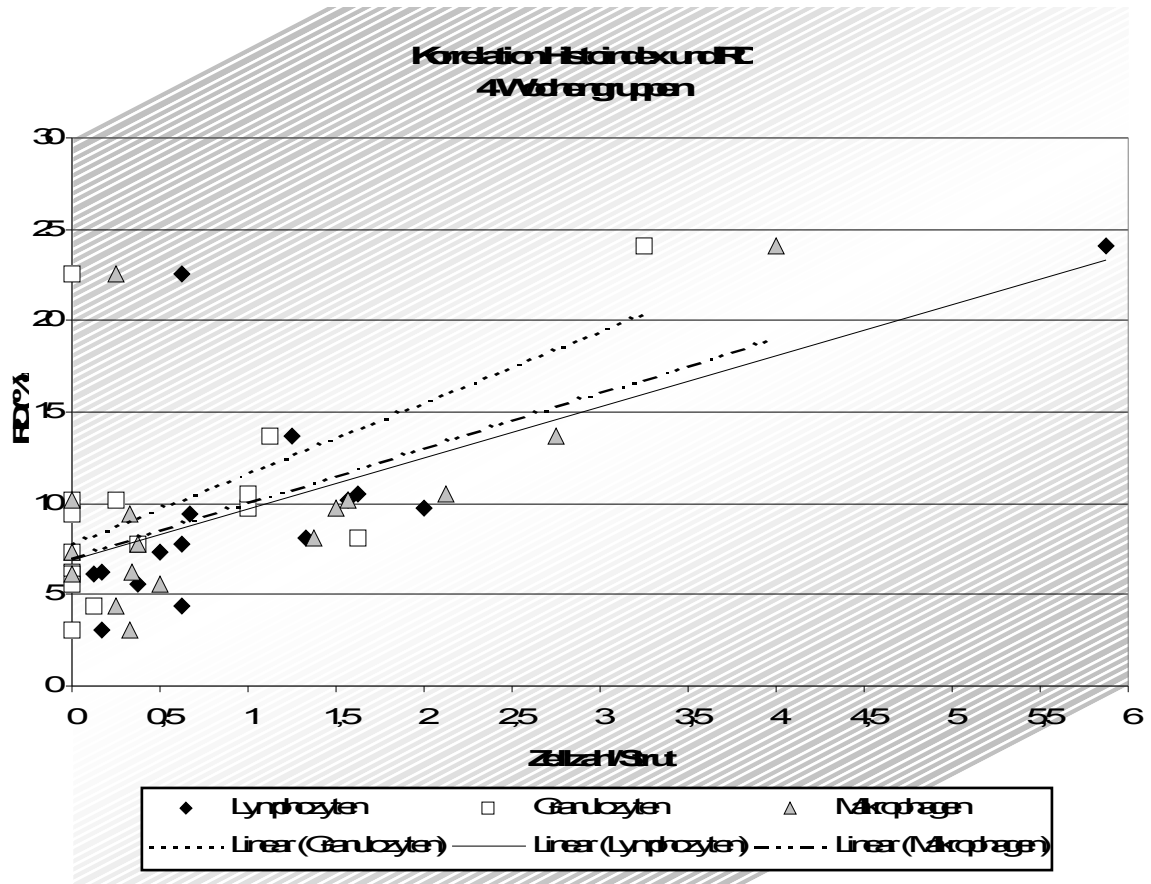


Abbildung 30: Korrelationen zwischen den Histoindizes der Entzündungszellen und diameterbezogener Restenose (RD) (4-Wochen-Studie)

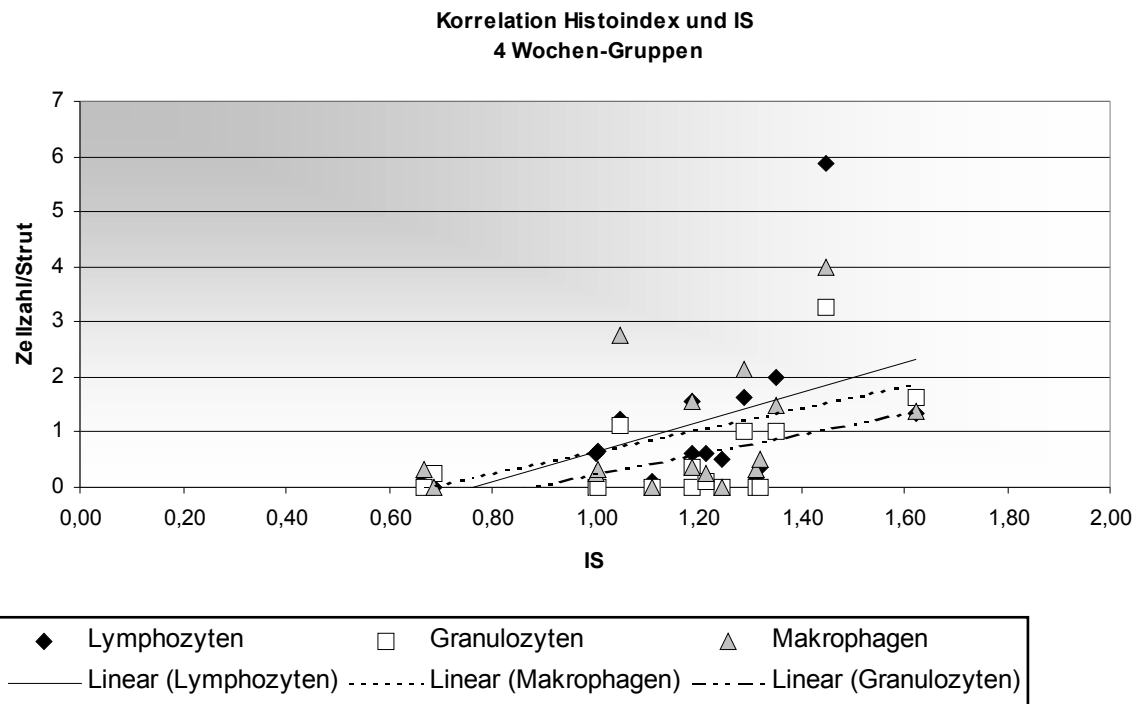


Abbildung 31: Korrelationen zwischen den Histoindizes der Entzündungszellen und Injury Score (IS) (4-Wochen-Studie)

4 DISKUSSION

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Wahl der Versuchstierspezies

Prinzipiell stellt sich bei jeder tierexperimentellen Studie die Frage, inwieweit die gewonnenen Ergebnisse in den humanmedizinischen Bereich übertragbar sind und ob diese eine verlässliche prognostische Wertigkeit besitzen. Die Qualität eines Restenosemodells bemisst sich vor allem an der Ähnlichkeit der anatomischen, physiologischen und pathogenetischen Verhältnisse bei der Versuchstierspezies und beim Menschen. Ferner spielen auch operationstechnische und ökonomische Aspekte eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Tierart.

Die makroskopische und mikroskopische Anatomie der Koronararterien von Mensch und Schwein ähneln sich im Hinblick auf Größe und Struktur stark [BONAN et al., 1993]. Prinzipiell gleicht sich der histologische Aufbau der Arterien bei allen Säugetieren weitgehend, aber es ergeben sich für die einzelnen Tierarten Unterschiede im Elastin-Gehalt der Gefäße, der einen entscheidenden Einfluss auf Parameter der Restenoseentwicklung besitzt (z. B. recoil). Den humanen Verhältnissen am ähnlichsten sind in dieser Hinsicht die Koronarien von Schweinen, Hunden und Pavianen [MULLER et al., 1992]. Restenoseforschungen an Ratten und Kaninchen sind aufgrund ihrer Ökonomie zwar weit verbreitet [BURCHENAL et al., 1996; CLOWES et al., 1983; POST et al., 1994; HEHRLEIN et al., 1995], können aber wegen der Dimensionierung nur an peripheren Gefäßen wie Aorta und A. carotis durchgeführt werden. Diese sind allerdings Arterien vom rein elastischen Typ. Aus diesem Grund sind diese Studien in ihrer Aussage über die *koronare* Restenoseentwicklung nur eingeschränkt repräsentativ.

Auch hinsichtlich der physiologischen Parameter ähneln sich die beiden Spezies. Im Vergleich zum Menschen ist das Herz des Schweines jedoch relativ klein und sowohl das Blutvolumen wie auch der Hämoglobinlevel sind niedriger, was im Zusammenhang mit der schnellen Erregbarkeit dieser Spezies die Anfälligkeit des porcinen kardiovaskulären Systems erklärt [ENGELHARDT, 1966].

Die Atheroskleroseentwicklung bei Mensch und Schwein ist sich, wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben, sehr ähnlich. Daher sind einige Studien an hypercholesterinämischen

DISKUSSION

Schweinemodellen durchgeführt worden [POST et al., 1994; BUCHWALD et al., 2002], dennoch induziert der Großteil der Studien die intimale Proliferation an gesunden, nicht atherosklerotischen Gefäßen [KARAS et al., 1992; SCHULZ et al., 1999; BAUMBACH et al., 2000; SUZUKI et al., 2001; KONRAD, 2002]. Diese aus Kostengründen bevorzugte Vorgehensweise ist für die Interpretation der Ergebnisse wichtig, da die Restenose in diesen Tierversuchen somit als reiner Wundheilungsprozess anzusehen ist. Für den humanklinischen Einsatz muss bedacht werden, dass die Verletzung des atherosklerotischen Plaques unter Umständen schwerwiegendere Folgen haben kann z.B. bezüglich der akuten Thromboserate [STEELE et al., 1985; CARTER et al., 1994]. Um diese mögliche methodische Fehlerquelle auszugleichen, wird bei der experimentellen Implantation eine Überdehnung des Gefäßes vorgenommen. Dies induziert eine Gefäßwandverletzung, die eine ähnlich starke Präsentation thrombogenen Materials bewirkt, wie es bei der Verletzung von atherosklerotischen Plaques beim Menschen der Fall ist.

SCHWARTZ et al. (1994) stellen einen direkten Vergleich zwischen der neointimalen Zubildung nach Stentimplantation bei Hunden und Schweinen an und kommen zu dem Ergebnis, dass die Intima von Hunden schwieriger zu verletzen ist. Dies resultiert in dieser Tierart in einer verminderten neointimalen Zubildung, die der Reaktion beim Menschen nicht vergleichbar ist. Sie kommen somit zu dem Ergebnis, dass das Schwein das geeignetere Modell für die Restenoseforschung darstellt. Darüber hinaus bestehen Unterschiede zwischen dem humanen und caninen Gerinnungssystem bezüglich der fibrinolytischen Aktivität [MULLER et al., 1992] und des Kollateralkreislaufs [ALLWORK, 1987].

Primaten, insbesondere Rhesusaffen, entwickeln die gleichen atherosklerotischen Veränderungen wie Menschen, allerdings verbietet sich der Einsatz dieser Versuchstierspezies durch die Schwierigkeiten in Umgang und Haltung, die erhöhte Krankheitsanfälligkeit, die hohen Kosten und lange Vorlaufzeiten [CALIFF et al., 1991; MULLER et al., 1992].

Ein weiterer entscheidender Vorteil des Schweinemodells ist, dass alle für eine Intervention benötigten Geräte und Instrumente aus der Humanmedizin für den Versuch einsetzbar sind.

Die von SUZUKI et al. (2001) am Schwein durchgeführte Studie zur Restenoseentwicklung nach Implantation eines sirolimusbeschichteten Stents lieferte zwar hervorragende Ergebnisse, dennoch konnte sie die bahnbrechenden Erfolge der sich anschließenden Humanstudie von SOUSA et al. (2001) nicht prognostizieren. Diese Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Studien verdeutlichen, dass die im Tierversuch gefundene Restenoserate nicht verlässlich in Humanstudien reproduzierbar ist. Aus diesem Grund muss die Diskussion hinsichtlich der

Qualität des porcinen koronaren Restenosemodell kritisch bleiben, wenn auch durch dieses Modell eine verlässliche Trendentwicklung ersichtlich ist.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass kein Restenosemodell perfekt ist, aber das Schwein im Vergleich mit dem Menschen das Versuchstier mit der größten Ähnlichkeit hinsichtlich der Morphologie und Physiologie des kardiovaskulären Systems, der Atheroskleroseentwicklung und des Gerinnungssystems darstellt. Weiterhin ist durch das Vorliegen zahlreicher ähnlicher Studien am Schweinmodell die Vergleichbarkeit mit anderen Forschungsprojekten gewährleistet.

4.1.2 Versuchszeitraum

In Anlehnung an die meisten Studien am Swine-Overstretch-Modell wird der erste Versuchszeitraum über vier Wochen gewählt [KARAS et al., 1992; SCHULZ et al., 1999; BAUMBACH et al., 2000; SUZUKI et al., 2001; KONRAD, 2002]. Nach KARAS et al. (1992) und WHITE et al. (1992b) ist die maximale Intimadicke nach 4 Wochen im Schweinmodell erreicht und nimmt danach tendenziell eher wieder ab. Um diese These zu prüfen, wird zusätzlich eine Betrachtung der neointimalen Proliferation über längere Zeiträume von drei und sechs Monaten vorgenommen.

4.1.3 Stent

Durch die bereits erwähnte Ähnlichkeit der Koronararterien bei Schwein und Mensch auch hinsichtlich ihrer Dimensionierung ist es möglich, Stents aus dem Humaneinsatz für den Versuch zu verwenden. Der verwendete InFlowDynamics-Stent zeichnet sich durch seine gute longitudinale Flexibilität und radiale Kraft aus. Es besitzt ein spezielles Design, dass die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Zellen verhindert. Seine abgerundeten Struts sind gewebeschonend und die Konzipierung der Enden als Bögen bewirkt eine gute Anlagerung dieser Endstrukturen an die Gefäßwand. Somit wird eine postinterventionelle Einengung des Stents durch das Remodelling des Gefäßes distal und proximal unterdrückt [InFlow Produktinformationen].

4.1.4 Beschichtung

Polylactidcarrier Resomer[®] 203 (R 203)

Das Polylactid erweist sich durch seine gute Verarbeitungseigenschaften wie hohe Elastizität und plastische Verformbarkeit sowie durch seine galenischen Eigenschaften als Arzneimittellcarrier geeignet. Er zeichnet sich durch hohe Biokompatibilität, fehlende Toxizität und inertes immunologisches Verhalten aus [TANGUAY et al., 1994; LABINAZ et al., 1995]. Wie alle Beschichtungsmaterialien weist Resomer 203 allerdings eine gewisse Thrombogenität auf.

Der vollständige Abbau des Polymers ist nach etwa 6 Monaten abgeschlossen, so dass eine kontinuierliche Degradation bis zur vollständigen Endothelialisierung gewährleistet ist. Diese ist nach UEDA et al. (1993) beim Menschen nach etwa drei Monaten vollzogen. Die Dauer der Reendothelialisierung im Schweinmodell ist nach SCHWARTZ et al. (1992a) bereits nach drei bis vier Tagen, nach VAN DER GIESSEN et al. (1991) nach einer Woche abgeschlossen.

Tacrolimus (FK 506/ Prograf®)

Das Makrolid-Lacton Tacrolimus wird in der Transplantationsmedizin erfolgreich als Immunsuppressivum eingesetzt [MUTSCHLER, 2001]. Der Wirkstoff bindet ebenso wie Sirolimus an das Immunophilin FKBP 12 und auch im weiteren Verlauf ähneln sich der Wirkmechanismus von Sirolimus und Tacrolimus weitgehend [RESCH und SZAMEL, 2001; ZÖHLNHÖFER et al., 2001]. Wie ZÖHLNHÖFER et al. (2001) in ihrer Studie belegen, tritt innerhalb des neu gebildeten Neointimagewebes ein „Up-Regulation“ des FKBP 12-Gehalts auf. Die bereits veröffentlichten, sehr guten Erfolge des Sirolimusbeschichteten Stents im Hinblick auf die Ähnlichkeit der Pharmakokinetik der beiden Wirkstoffe und die Ergebnisse von ZÖHLNHÖFER et al (2001) stellen die Grundlage für den Versuchsansatz dieser Studie dar.

4.1.5 Untersuchungstechniken

4.1.5.1 Koronarangiographie

Die Beobachtung der Entwicklung von Gefäßdurchmessern nach Stentimplantation durch Angiographie ist in Studien am Tiermodell üblich [VAN DER GIESSEN et al., 1991; HARDHAMMAR et al, 1996; KONRAD, 2002] und in der Humanmedizin ein wichtiges Verfahren, die postinterventionelle Restenoseentwicklung zu kontrollieren [HONDA et al., 2001; SOUSA et al, 2001; MORICE et al., 2002]. Sie wird auch im humanklinischen Einsatz als durchaus kritisch bewertet [CALIFF et al., 1991; EDELMANN und ROGERS, 1996], da die Ergebnisse je nach Untersucher, Projektion und Auswahl des Abbildungsrahmens starke Variationen aufweisen und tiefere Einblicke in die Vorgänge an der Gefäßwand verschlossen bleiben. Aus diesem Grund wird in neueren Studien [MORICE et al., 2002; SOUSA et al, 2001] als unterstützendes Diagnostikum der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) verwandt.

Die durchgeführten Blindmessungen in der vorliegenden Studie ermöglichen einen Vergleich der Implantationsbedingungen innerhalb und zwischen den Gruppen. Die Kalibrierung erfolgt anhand definierter Strukturen wie des Führungskatheters oder des dilatierten Ballons.

Sehr kritisch muss in diesem Zusammenhang die Qualität der quantitativen Messungen beurteilt werden. Die Ausmessungen und Kalibrierungen erweisen sich bereits durch Unschärfe infolge der Herzeigenbewegung und mangelnder Auflösung des Bildschirms sowie durch Qualitätsminderung infolge Ausdruck und nachfolgenden Einscannens als schwierig. Darüber hinaus birgt die zweidimensionale Darstellung von dreidimensionalen Strukturen (gekrümmter Führungskatheder und Gefäße) Fehler in sich. Ferner kann nicht davon ausgegangen werden, dass Gefäße und Führungskatheder in der Abbildungsebene verlaufen, so dass perspektivische Verzerrungen entstehen.

4.1.5.2 Hartschnitthistologie

Um einen für die Histomorphometrie auswertbaren Schnitt zu erhalten, muss die zu schneidende Substanz genauso hart wie der Stent sein, damit das Gefäß mit dem Stent während des Schneidens nicht zusammengedrückt wird. Die Methode erfordert somit keine Entfernung des Stents, was zu schwerwiegenden Artefakten führen und sowohl Histomorphometrie als auch –morphologie erheblich erschweren bzw. unmöglich machen würde. Infolgedessen hat sich die Einbettung in MMA als Standardverfahren etabliert

[WHITE et al., 1992b; BUCHWALD et al., 1992; SCHWENNICKE, 2000; KONRAD, 2002] und wird ausdrücklich als solches empfohlen [VAN BEUSEKOM et al., 1996].

4.1.5.3 Histomorphometrie

Die histomorphometrische Auswertung der stenttragenden Gefäße mit einem computergestützten Auswertungsprogramm kann als Standardmethode bezeichnet werden [HEHRLEIN et al., 1995; HARDHAMMAR et al., 1996]. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien [SCHWARTZ et al. 1992b; SCHWARTZ et al., 1994; SCHWENNICKE, 2000] werden vier Schnittebenen des Gefäßes ausgemessen, um einen repräsentativen Mittelwert zu erhalten.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Versuchstiere und Versuchsdurchführung

Um die beiden Stenttypen miteinander vergleichen zu können, müssen möglichst ähnliche Implantationsbedingungen vorliegen. Diese sind in der vorliegenden Studie insofern gegeben, als zum einem die Intervention immer von derselben Person in der gleichen Weise durchgeführt wurde, zum anderen die jeweilig verglichenen Tiergruppen eines Versuchszeitraums in Bezug auf Gewicht und Größe nur geringgradig voneinander abweichen. Einflüsse durch Unterschiede in der Versuchsdurchführung oder durch die intervenierten Gefäße (LAD oder LCX) werden durch die Randomisierung der Stenttypen statistisch nivelliert. Um Unterschiede hinsichtlich der rheologischen Bedingungen weitgehend zu vermeiden, werden Gefäßabschnitte ähnlicher Dimensionierung und geraden Verlaufs ohne Abgänge gewählt. Prinzipiell gestaltet sich diese Aufgabe bei den Langzeitversuchen mit ausgewachsenen Minipigs schwieriger, da bei diesen der Verlauf der Koronararterien gewundener ist als bei den Deutsche Landrasse-Schweinen. Dennoch wird ihr Einsatz für Langzeitversuche in der Literatur empfohlen, da sich der Gefäßdurchmesser durch Wachstum nicht mehr verändert.

Bezüglich der Tierzahl muss erwähnt werden, dass aufgrund der zu geringen Anzahl der unbeschichteten Stents in der 3- und 6- Monatsstudie (jeweils zwei Gefäße) ein statistischer Vergleich zwischen unbeschichtet und beschichtet nicht möglich ist. Diese mit Rücksicht auf den Tierschutz gewählte Versuchsaufstellung ermöglicht dennoch eine fundierte Aussage,

denn der Trend aus den 3- und 6-monatigen Minipiggruppen bestätigt die Statistik der 4-Wochengruppen.

4.2.2 Angiographische Untersuchungen

Die Ergebnisse der Angiographie dienen vor allem dem detaillierten Vergleich der Implantationsbedingungen:

Gefäßdiameter

Die in der 4-Wochen-Studie ermittelten Werte ergeben zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gefäßdiameter zu den entsprechenden Messzeitpunkten (vor und nach der Intervention sowie zum Opferungszeitpunkt). Auch die Varianzanalyse der drei Mittelwerte der nativen Gefäßdiameter der Tacrolimusgruppen (4-Wochen, 3 und 6 Monate) ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Größe des ausgewählten Gefäßabschnitts standardisiert ist. Diesem Aspekt kommt eine besondere Bedeutung zu, da CHESEBRO et al. (1987) belegten, dass Gefäße kleineren Durchmessers eine höhere Thrombosierungsrate aufweisen als größere.

Ballon-to-vessel-ratio

Die Ballon-to-vessel-ratio stellt das Verhältnis zwischen nicht überdehntem, mit Nominaldruck (von der Herstellerfirma auf 6 atm festgelegt) inflatiertem Ballon und dem nativem Gefäßdiameter dar. Der Vergleich der statistisch auswertbaren Gruppen ergibt keinen signifikanten Unterschied. Bei allen untersuchten Gruppen liegt die BtV nahe dem Wert 1, was die richtige Auswahl der Ballongröße bestätigt.

Overstretch

Der Overstretch wird allgemeingültig als ein entscheidender Parameter zur Beurteilung der Gefäßwandverletzung betrachtet [KARAS et al. 1992, SCHWARTZ et al., 1992a]. Obwohl einheitliche Angaben in der Literatur fehlen, wird eine Überdehnung von >1 angestrebt, um die nötige Verletzung der Gefäßwand zu induzieren. Dies ist in allen Gruppen gegeben. Die Überdehnungsfaktoren der beiden Gruppen in der 4-Wochen-Studie und zwischen den drei Tacrolimusgruppen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

Aufgrund der statistischen Auswertung und der geringen Schwankungsbreite innerhalb der Messreihen kann in allen Gruppen von einer standardisierten Gefäßwandverletzung ausgegangen werden. Anhand der erläuterten Parameter wird belegt, dass alle Stents unter den gleichen Bedingungen implantiert wurden. Wie bereits in Kapitel 4.1.5.1. beschrieben, ist die Qualität der absolut ermittelten Werte zu gering, um den empfindlichen Wert der Restenoserate aufgrund angiographisch gewonnener Daten zuverlässig zu berechnen.

4.2.3 Stentcharakteristika

4.2.3.1 Verletzungsindex

Wie bereits in Kapitel 4.1.1. beschrieben, wird die Gefäßwandverletzung bewusst durch die Gefäßüberdehnung induziert, um eine möglichst ähnliche Pathogenese wie im human-klinischen Einsatz zu bewirken, wo es zu einem Aufsprengen des Plaques kommt. Die semiquantitative Beschreibung ermöglicht den statistischen Vergleich dieses Parameters. Bei allen untersuchten Gruppen ist der ermittelte Verletzungsindex ≥ 1 und der Unterschied zwischen den beiden 4-Wochen-Gruppen bzw. zwischen den Tacrolimusgruppen ist nicht signifikant. Dies Ergebnis untermauert die aus der Angiographie gewonnenen Daten bezüglich der Einheitlichkeit der Gefäßwandverletzung.

4.2.3.2 Stentaufdehnungsindex

Der Stentaufdehnungsindex stellt einen weiteren Parameter zur Beschreibung der Gefäßwandbelastung dar. Er gibt Auskunft darüber, inwieweit einzelne Gefäßwandabschnitte dauerhaft einer stärkeren Druckbelastung unterliegen als andere. Die Druckbelastung ist in den Bereichen am höchsten, in denen die Gefäßstütze stark aufgedehnt ist, so dass hier mit einer verstärkten neointimalen Zubildung zu rechnen ist. Insgesamt wird nur bei 2 von 31 ausgewerteten Stents eine hochgradige Asymmetrie (Score 3) festgestellt. Ansonsten liegen die Mittelwerte der Gruppen und die Einzelwerte der Stahlgefäße der 3- und 6- Monatstiere zwischen Score 1 und 2. Die statistische Auswertung ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen, so dass auch hier von einer einheitlichen Belastung der Gefäßwände ausgegangen werden kann.

4.2.3.3 Korrelation zwischen diameterbezogener Restenose und Injury Score

In der Literatur wird einheitlich die positive Korrelation zwischen Verletzungsindex und Restenoseentwicklung beschrieben [ELLIS et al., 1992; BONAN et al., 1993; CARTER et al., 1994]. Je stärker die Gefäßwand verletzt wird, desto ausgeprägter ist die neointimale Zubildung. In der eigenen Studie kann ebenfalls – bei Betrachtung der Gesamtheit der Stents – eine leicht positive Korrelation zwischen diameterbezogener Restenose und Verletzungsindex verzeichnet werden, allerdings ist der p-Wert nicht signifikant. Ebenso konnte keine Signifikanz für alle anderen Untergruppen gefunden werden, was vermutlich auf die geringe Tierzahl und die sich daraus ergebende starke Streuung der Messwerte zurückzuführen ist. Darüber hinaus liegt die Vermutung nahe, dass nicht allein die *akute* Gefäßwandverletzung für das Ausmaß der neointimalen Proliferation verantwortlich ist, sondern auch die *chronische* Belastung, die durch den Stentaufdehnungsindex repräsentiert wird, einen entscheidenden Einfluss ausübt.

4.2.3.4 Korrelation zwischen diameterbezogener Restenose und SAI

Der Zusammenhang zwischen Neointimabildung und chronischer Gefäßwandbelastung wird bei Betrachtung der Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex und Restenose deutlich. Es liegt eine signifikante, positive Korrelation zwischen dem SAI und der neointimalen Proliferation in der 4-Wochen-Studie vor. In den länger gewählten Versuchszeiträumen ist der Koeffizient ebenfalls positiv, aber nicht mehr signifikant. Vorbehaltlich der geringen Tierzahlen, die eine vorsichtige Interpretation der Werte bedingen, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Intervention der Einfluss der chronischen Gefäßwandbelastung auf die In-Stent-Restenose-Entwicklung sinkt.

4.2.4 Histomorphometrie

In der vorliegenden Studie werden pro Gefäß mindestens 16 Schnitte erstellt, von denen die technisch besten zwei unterschiedlichen Färbemethoden unterzogen werden (HE und Giemsa). Um einen repräsentativen Mittelwert zu erhalten, werden pro Gefäß vier Schnittebenen ausgemessen.

4.2.4.1 Neointimale Fläche (NF)

Die ermittelte neointimale Fläche in mm² ergibt in der 4-Wochen-Studie für die Tacrolimusgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine nicht signifikant kleinere Neointimafläche. Über

die drei Versuchszeiträume hinweg betrachtet, steigt die neointimale Fläche innerhalb der Tacrolimusgruppe an.

Prinzipiell hat die Ermittlung der absoluten Neointimafläche kaum Aussagekraft für die Beurteilung der In-Stent-Restenose, denn die native Gefäßgröße wird hierbei nicht mit eingerechnet. Dementsprechend ist auch der fehlende Unterschied in der Signifikanz in der 4-Wochen-Studie von geringer Bedeutung. Auch zur Beurteilung der Tendenz in der Restenoseentwicklung über 6 Monate ist sie nicht geeignet.

4.2.4.2 Neointimadicke, berechnet und Neointimadicke, gemessen

Die berechnete Neointimadicke (NID) wird in der Literatur häufig als ein Maß für die Restenose angegeben. Die NID ist eine vom nativen Gefäßdiameter unabhängige Größe, so dass ihr insgesamt eine größere Aussagekraft als der Neointimafläche zugesprochen werden kann. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien [SCHWARTZ et al., 1992b; SCHWENNICKE, 2000; KONRAD, 2002] wird in dieser und einer in der gleichen Arbeitsgruppe parallel verlaufenden Studie [REIMER, in Vorb.] zusätzlich der Parameter der gemessenen Neointimadicke (NIT) eingeführt.

Dies beruht auf der Überlegung, dass es eine nicht zu vernachlässigende Fehlerquelle darstellt, die Formel des idealen Kreises ($A=\pi r^2$ und $U=2\pi r$) für die Berechnung von Radien innerhalb eines Gefäßes zu verwenden. Trotz sorgfältiger Verarbeitung stellt der Gefäßquerschnitt immer eine unregelmäßige elliptische Struktur dar. Die Berechnung der Radien von Originallumen und Residuallumen, dessen Differenz die NID ergibt, führen somit zu einem – für jedes Gefäß– unterschiedlichen Fehler, der als sehr kritisch zu betrachten ist. Bestätigung findet diese Überlegung in der deutlichen Differenz zwischen den NID- und den NIT-Werten (Tabellen 18 bis 23). Die NID-Werte fallen immer deutlich größer aus.

Die NIT-Werte in der 4-Wochen-Studie unterscheiden sich signifikant voneinander. Auch dieser Wert kann nur Tendenzen aufzeigen, da es sich um einen absoluten Wert handelt, der die Gefäßgröße unbeachtet lässt. Er dient vor allem dazu, eine realistische Vorstellung von der tatsächlichen Intimadicke über den Struts zu erhalten. Über den Verlauf von sechs Monaten wird nach 4 Wochen der niedrigste Wert, nach drei Monaten der höchste und nach 6 Monaten ein mittlerer Wert ermittelt. Diese Entwicklung stimmt mit den anderen, relevanten Restenoseparametern nicht überein und ist vermutlich auf die Schwankungen infolge der geringen Tierzahlen zurückzuführen. Zudem ergibt sich bei Ermittlung der NIT das Problem, dass dieser Mittelwert ausschließlich aus der Intimadicke über den Struts errechnet wird. Der

zwischen den Streben liegende neointimale Bereich wird in die Berechnung nicht mit einbezogen. Dieser ist in den meisten Fällen dünner, da die Struts durch die Kompression der Media die äußerste Begrenzung der neointimalen Fläche darstellen.

Beide Werte können verwendet werden, um tendenzielle Entwicklungen abzuschätzen, für die realistische Einschätzung der Restenose müssen aber die Parameter RD und RF herangezogen werden.

4.2.4.3 Flächenbezogene und diameterbezogene Restenose

Die Restenoseraten beschreiben die prozentuale Lumenverkleinerung eines Gefäßes hinsichtlich der zugebildeten Fläche und des Radius dieser Fläche. Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt, sind diese beiden Parameter geeignet, um die In-Stent-Restenose realistisch einzuschätzen. Auch ihre Berechnung beruht auf der Anwendung der Formel für den idealen Kreis, aber die beiden hierbei gewonnenen Flächeninhalte bzw. Radien (s. Kapitel 3.2.6.4.) werden miteinander in Beziehung gesetzt, so dass sich die Fehler weitestgehend gegeneinander aufheben.

In die Berechnungen geht nicht der tatsächliche native Gefäßdiameter ein, sondern das sogenannte Originallumen, das nach der Stentimplantation entsteht. Daher müssen diese Größen immer im Zusammenhang mit dem nativen Gefäßdiameter, dem Verletzungsindex und der Stentaufdehnung interpretiert werden. Da sich die genannten Größen –wie bereits gezeigt- nicht signifikant voneinander unterscheiden, können die Restenoseraten als aussagekräftig bezeichnet werden.

Der Vergleich der Gruppen in der 4-Wochen-Studie ergibt für die flächenbezogene und diameterbezogene Restenose eine deutliche Reduktion der Restenoserate in der Tacrolimusgruppe um 51 % bzw. 49 %.

Innerhalb der Tacrolimusgruppen steigen die Restenoseraten über 3 und 6 Monate an. Die Ergebnisse für die Stahlgefäße liegen mit jeweils einem Wert über und mit einem Wert unter den für FK 506 gefundenen Mittelwerten des Versuchszeitraums. Wie bereits erwähnt, gilt die Restenoseentwicklung mit 4 Wochen als abgeschlossen [KARAS et al., 1992; WHITE et al., 1992b]. Dies kann anhand dieser Studie nicht bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen könnte sein, dass die Tacrolimusbeschichtung geeignet ist, die *akute* Entzündungsreaktion durch lokale Immunsuppression weitgehend zu unterdrücken. Nach mehreren Wochen verliert sie aber eventuell ihre Wirkung entweder durch zu geringe Dosisbemessung oder durch den Mangel an Zielstrukturen (FKBP12). Diese Theorie kann nur die immunhistochemische Differenzierung von an der Restenoseentwicklung beteiligten

DISKUSSION

Zellen und dem Gehalt an FKBP12 über die drei Versuchszeiträume näher untersuchen. Eine immunhistochemische Studie, die diese Verhältnisse näher beleuchten soll, wird innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe durchgeführt [FIRSOV, in Arbeit]. Von Interesse wäre in diesem Zusammenhang auch die Entwicklung der Restenose der Kontrollgefäße innerhalb der Versuchszeiträume. Eine verlässliche Interpretation ist durch diese Studie, die jeweils nur 2 Kontrollgefäße betrachtet, nicht möglich. Die Streuung der Daten der Stahlgefäße ist sehr groß, so dass auch eine vorsichtige tendenzielle Aussage nicht möglich ist.

4.2.5 Histomorphologie

4.2.5.1 Myokardbeurteilung

Bei keinem der Tiere kann eine makroskopische oder mikroskopische Veränderung des Myokards beschrieben werden. Dies stimmt mit dem Ergebnis überein, dass weder adspektorisch noch histologisch Thromben festzustellen sind. Es kann von einer guten Verträglichkeit der beiden Stenttypen ausgegangen werden. Im Hinblick auf den humanklinischen Einsatz muss jedoch kritisch bedacht werden, dass im Schweinemodell prinzipiell die Gefahr der Thrombusbildung und des Auftretens von Spasmen niedriger ist als beim Menschen. Die Tiere tolerieren Stents trotz minimaler oder fehlender antithrombotischer Behandlung [SIGWART, 1990].

4.2.5.2 Beurteilung der stenttragenden Gefäße

Hinsichtlich der Entzündungs- und Fremdkörperreaktion in der 4-Wochen-Studie wird für die Tacrolimusgruppe für alle betrachteten Zellarten (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen) eine hoch signifikante Reduktion der Zellzahl/Strut beobachtet. Auch in anderen Studien wurde das Auftreten von vereinzelt Makrophagen und Lymphozyten neben den glatten Muskelzellen vier Wochen nach der Intervention beschrieben [HARDHAMMAR et al., 1996; KOMATSU et al., 1998].

Auch das Auftreten von Nekrosen, Blutungen, Pigmenten und Neovaskularisationen ist in der Tacrolimusgruppe signifikant erniedrigt. Fremdkörperriesenzellen werden in keiner der Gruppen gefunden. Daraus lässt sich schließen, dass die Freisetzung des in PLA inkorporierten Tacrolimus das Ausmaß der Entzündungsreaktion und damit die Induktion der Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren deutlich reduziert.

KONRAD (2002) stellte im Vergleich von unbeschichteten und PLA-beschichteten Stents fest, dass in der letzteren Gruppe deutlich mehr Entzündungs- und Fremdkörperreaktionen auftreten. Dieser Zusammenhang zwischen entzündlicher Reaktion und der Degradation von Polymeren wird mehrfach beschrieben [LINCOFF et al., 1993; STRECKER et al., 1998]. Insbesondere Fremdkörperriesenzellen sind im Rahmen der chronischen Entzündungsreaktion zu verzeichnen. Sie treten insbesondere dort auf, wo großmolekulare Stoffe -wie PLA- im Organismus beseitigt werden müssen.

In der vorliegenden Studie scheint die Freisetzung von Tacrolimus aus dem PLA diese Reaktionen soweit zu unterdrücken, dass die ermittelten Werte deutlich unter den Werten der Stahlstents liegen, bzw. Fremdkörperriesenzellen gar nicht auftreten.

Die Tendenz der Entzündungs- und Fremdkörperreaktionen über die drei Versuchszeiträume innerhalb der Tacrolimusgruppen ist –außer für den Parameter Granulozyten- leicht ansteigend, allerdings ist die Aussagekraft durch die extrem niedrigen Mittelwerte (<1 Zellen oder Score/Strut) als sehr niedrig einzustufen. Gleiches gilt für die abfallende Tendenz des Auftretens von Blutungen und Pigmenten.

4.2.5.3 Korrelationen mit histomorphometrischen Ergebnissen

Alle miteinander in Bezug gesetzten Parameter der 4-Wochen-Studie (IS, RD und Histoindices der einzelnen Zellarten) weisen einen positiven, signifikanten Zusammenhang auf.

Das Ausmaß der akuten Gefäßwandverletzung (IS) korreliert positiv mit der absoluten Anzahl der Entzündungszellen pro Strut. Auch IP et al. (1991) und HOMBACH et al. (1995) stellen den Zusammenhang zwischen Schwere der Gefäßwandverletzung, Thrombusbildung, Adhäsion von Monozyten und dem Auftreten von Makrophagen, Granulozyten und Lymphozyten im neointimalen Gewebe dar.

Das über einen Histologieindex ermittelte Ausmaß der Gewebeinfiltration mit Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen steht mit der Restenoseentwicklung (RD) in einem positiven Zusammenhang. Die zentrale Rolle, die die betrachteten Zellarten - insbesondere die Makrophagen - bei der Pathogenese der Restenose spielen, wird in anderen Studien bestätigt [EDELMANN, 1998; MÄRKL, 2000].

In Übereinstimmung mit vorangegangenen Arbeiten [SCHWENNICKE, 2000; KONRAD, 2002] kann mit Hilfe der vorliegenden Untersuchungsergebnisse die positive Korrelation zwischen Injury Score und Histoindex einerseits und Ausmaß der Zellinfiltration und Restenoseentwicklung andererseits bestätigt werden.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie kann der hemmende Einfluss der Tacrolimusbeschichtung auf die Entwicklung der In-Stent-Restenose über einen Zeitraum von 4 Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe bestätigt werden. Bei standardisierten Versuchsbedingungen kommt es zu einer signifikanten Reduktion der intimalen Proliferation um ca. 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe, was in der Gegenüberstellung mit anderen Studien als ein außerordentlich gutes Ergebnis zu werten ist. Dies Resultat ist den Ergebnissen der verwandten Sirolimus-Studie vergleichbar [SUZUKI et al., 2001].

Darüber hinaus erweist sich der Stent als sehr gut gewebeverträglich und nicht thrombogen. Akute Verschlüsse sowie ausgeprägte chronische Fremdkörperreaktionen sind nicht zu verzeichnen. Bei nicht signifikant unterschiedlichem Verletzungsindex und Stentaufdehnungsindex zwischen Tacrolimus- und Kontrollgruppe findet sich histomorphologisch ein signifikant erniedrigtes Ausmaß der Entzündungsreaktion im Strutbereich.

Tendenziell ist eine Zunahme der Restenoserate über 6 Monate zu verzeichnen. Die Annahme, die neointimale Proliferation im Schweinmodell sei mit 4 Wochen vollständig abgeschlossen [KARAS et al., 1992; WHITE et al., 1992b], kann mit der eigenen Studie nicht bestätigt werden. Aufgrund der geringen Tierzahl innerhalb der 3- und 6-Monats-Gruppen und der Verwendung unterschiedlicher Schweinerassen muss die beschriebene Tendenz jedoch sehr vorsichtig interpretiert werden. Es bleibt die Frage offen, ob sich die Restenoseraten der Tacrolimus- und Stahlgruppen annähern oder auch über größere Zeiträume signifikant unterschiedlich bleiben.

In diesem Zusammenhang wird eine immunhistochemische Studie, die bereits in Arbeit ist, wichtige Einblicke in die histologische Pathogenese gewähren [FIRSOV, Diss., in Vorb.]. Darüber hinaus wäre eine *ex vivo* Studie hilfreich, mit der eine Verbesserung der Retardfunktion von Tacrolimus überprüft werden kann. Die Ergebnisse ließen eine fundierte Interpretation der Langzeitergebnisse zu.

Nur eine groß angelegte Studie mit deutlich höherer Tierzahl kann die gewonnenen Resultate statistisch weiter untermauern und eine Grundlage für die Diskussion über den Einsatz im humanklinischen Bereich schaffen.

Prinzipiell versteht sich diese Studie als sehr vielversprechender Ansatz, das Ausmaß der In-Stent-Restenose effektiv zu reduzieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Obwohl die Entwicklung von koronaren Endoprothesen bereits eine effektive Verbesserung der koronarinterventionellen Maßnahmen darstellt, verbleibt die In-Stent-Restenose als entscheidende, noch zu lösende Problematik bestehen. Derzeit wird versucht, die multifaktorielle Genese dieses Phänomens mit Hilfe von verändertem Stentdesign, neuen Grundsubstanzen und verschiedenen antiproliferativen Beschichtungen zu beeinflussen. Gegenstand der vorliegenden Studie ist der Einfluss von lokal freigesetztem Tacrolimus aus einer PLA-Stentbeschichtung auf die neointimale Proliferation und auf das umgebende Gewebe im koronaren Schweine-Over-Stretch-Modell.

Methoden: In der gesamten Studie kommen 16 Tiere zum Einsatz. Für die 4 –Wochen-Studie werden 8 Tiere (Hybrid-Schweine) mit insgesamt 16 InFlow-Dynamics-Stents (8 beschichtet, 8 unbeschichtet), für die 3- und 6-Monats-Studie jeweils 4 Tiere (Minipigs) à 8 Stents (6 beschichtet, 2 unbeschichtet) verwandt. Die Gefäßstützen werden unter angiographischer Kontrolle randomisiert in die Äste der A. coronaria sin. (LAD und LCX) implantiert. Nach Ende des Versuchszeitraums werden die Tiere geopfert und die stenttragenden Gefäße histomorphologisch und histomorphometrisch ausgewertet.

Ergebnisse: Alle Tiere überleben die Versuchszeiträume, nur ein Tacrolimus-Stent in der 6-Monats-Gruppe ist bei der Sektion nicht aufzufinden. Die aussagekräftigen Parameter der histomorphometrischen Auswertung belegen nach 4 Wochen eine signifikante Reduktion der neointimalen Hyperplasie um ca. 50% in der Gruppe der beschichteten Stents. Alle auftretenden histomorphologischen Parameter sind in der Tacrolimusgruppe im Vergleich zu den Stahlstents in diesem Zeitraum ebenfalls signifikant erniedrigt. Ein deutliche steigende Tendenz ist bei Betrachtung der Restenoserate über die drei Versuchszeiträume innerhalb der Tacrolimusgruppen zu verzeichnen. Bezüglich der Gefäße mit Stahlstents ist wegen der geringen Anzahl keine klare Tendenz ersichtlich.

Schlussfolgerung: Die lokale Freisetzung des Immunsuppressivums Tacrolimus aus einer biodegradierbaren PLA-Beschichtung führt bei standardisierten Implantationsbedingungen zu einer deutlichen Reduktion der Restenoserate. Der Wirkstoff unterdrückt zusätzlich weitgehend die Fremdkörperreaktionen, die aufgrund des Polymers zu erwarten wären, und akute Verschlüsse sowie Myokardinfarkte können nicht verzeichnet werden. Kritisch ist der Anstieg der Restenoserate – die aber nie über 50 % des Lumens hinausgeht - über 3 und 6 Monate zu bewerten, jedoch kann aufgrund der geringen Tierzahlen dieser Erhebung keine eindeutig negative Aussage zugeordnet werden. Insgesamt stellt die Beschichtung von Stents

ZUSAMMENFASSUNG

mit Tacrolimus einen äußerst vielversprechenden Ansatz zur Lösung des Problems der In-Stent-Restenose dar.

6 SUMMARY

Experimental histomorphometric, histomorphologic and angiographic results of the effects of an immune-suppressant coronary stent coating with Tacrolimus on the restenosis rate in the porcine coronary overstretch model

Background: Even though the development of coronary stent technology has resulted in the advanced progress of interventional cardiology, restenosis remains the most significant problem to be solved. Researchers are consistently striding to reduce restenosis by changing stent design, searching for new stent materials and creating different stent coatings. This study demonstrated the effects of an immune-suppressant Tacrolimus-coated stent on the neointimal proliferation and the surrounding tissue in the coronary pig overstretch model.

Methods: The whole study included 16 juvenile pigs. 8 pigs (Deutsche Landrasse) were stented with 16 InFlowDynamics Stents (8 coated, 8 uncoated) for the 4-week-trial; for the 3- and 6 months-trial respectively 4 animals (Minipigs) with 8 stents (6 coated, 2 uncoated) were used. The stents were randomly implanted into branches of the porcine left coronary artery (LAD and LCX) under angiographic control. After the pigs were sacrificed following 4 weeks, 3 or 6 months the stented segments were evaluated, using histomorphometric, histomorphologic and angiographic means.

Results: All animals survived the implantation period. One Tacrolimus coated stent in the 6 months trial was missing post-implantation. Histomorphometric evaluations show a 50% reduction in neointimal hyperplasia in the coated stent group. All histomorphologic parameters in the Tacrolimus-coated stent group were also significantly reduced, when compared to the non-coated stent group. In the Tacrolimus-coated stent groups, restenosis rates increased the longer the stents were implanted. Due to the small number of uncoated stents in the study, restenosis rates showed no clear tendency.

Conclusion: The local delivery of the immune-suppressant Tacrolimus from a biodegradable PLA-coating leads to a significant reduction of the restenosis rate. In addition to this effect the substance suppresses the foreign body reaction – expected because of the polymer – and cases of acute thrombosis and myocardial infarction were not observed. The critical point is the increasing restenosis rate - but never more than 50% - over three months, but with regard to the small number of animals it is not possible to make a definite negative statement.

SUMMARY

In conclusion the Tacrolimus-stent coating indicates a very promising approach in solving "in stent" restenosis.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Allwork S.P.

The applied anatomy of the arterial blood supply to the heart in man
J Anat 1987, 153:1-6

Alt E., Seliger C.

Antithrombotic stent coatings: hirudin/iloprost combination
Semin Interv Cardiol 1998, 3:177-83

Alt E., Hähnel I., Beilharz C., Prietzel K., Preter K., Stemberger A., Fliedner T., Erhardt W., Schömig A.

Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and the prostacyclin analogue iloprost
Circulation 2000, 101:1453-1458

Bailey S.R., Paige S., Lunn A., Palmaz J.

Heparin coating of endovascular stents decreases subacute thrombosis in a rabbit model
Circulation 1992, 86 (Suppl. I):186

Baumbach A., Oberhoff M., Herdeg C., Lerch M., Schröder S., Meisner C., Rubsamen K., Karsch K.R.

Local delivery of a low molecular weight heparin following stent implantation in the pig coronary artery
Basic Res Cardiol 2000; 95:173-178

Baykal D., Schmedtje J.F., Runge M.S.

Role of the thrombin receptor in restenosis and atherosclerosis
Am J Cardiol 1995, 75:82B-87B

Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S.

Endothelial function and hemostasis
Z Kardiol 2000, 89:160-167

Böhm M.

Kardiale perioperative Risikobeurteilung
In: Erdmann E. (Hrsg.), Klinische Kardiologie, 5. Auflage
Springer, Berlin, Heidelberg, 2000
S. 1289-1291

Böttiger B.W., Fleischer F.

Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit
Anästhesist 1994, 43:699-717

Bonan R., Paiement P., Scortichini D., Cloutier M.-J.

Coronary restenosis : evaluation of a restenosis injury index in a swine model
Am Heart J 1993; 126:1334-1340

Brack M.J., Ray S., Chauhan A

LITERATURVERZEICHNIS

- The subcutaneous heparin and angioplasty restenosis prevention (SHARP) trial.
Results of a multicenter randomised trial investigating the effects of high dose unfractionated heparin on angiographic restenosis and clinical outcomes
JACC 1995, 26:947-954
- Brockhaus F.A.
Stent; Koronarstent
In: Brockhaus F.A. Verlag (Hrsg), Der Gesundheits-Brockhaus, 5. Auflage
F.A. Brockhaus Verlag, Mannheim, 1999
S. 707, 1198
- Buchwald A.B., Unterberg C., Nebendahl K., Gröne H.J., Wiegand V.
Low-molecular-weight Heparin reduces neointimal proliferation after coronary stent implantation in hypercholesterolemic minipigs
Circulation 1992, 86:531-537
- Buchwald A.B., Wagner A.H., Webel C., Hecker M.
Decoy oligodeoxynucleotide against protein-1 reduces neointimal proliferation after coronary angioplasty in hypercholesterolemic minipigs
JACC 2002, 39:732-738
- Burchenal JE, Keaney JF Jr, Curran-Celentano J., Gaziano JM, Vit JA
The lack of effect of beta-carotene on restenosis on cholesterol-fed rabbits
Atherosclerosis 1996, 123:157-167
- Califf R.M., Fortin D.F., Frid D.J., Harlan W.R., Ohman M., Bengston J.R., Nelson C.L., Tchong J.E., Marl D.B., Stack R.S.
Restenosis after coronary angioplasty: an overview
JACC 1991, 17:2B-13B
- Carroza J.P., Baim D.S.
Coronary stenting,
In: Grossman W., Baim D.S. (Hrsg.), Cardiac catheterization, Angiography, and Intervention,
Lippincott Williams & Wilkens, Philadelphia, 2000
S. 637-663
- Carter A.J., Laird J.R., Farb A., Kufs W., Wartham D.C., Virmani R.
Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model
JACC 1994, 24:1398-1405
- Chesebro J.H., Lam J.T.Y., Badimon L., Fuster V.
Restenosis after arterial angioplasty: a hemorrheologic response to injury
Am J Cardiol 1987; 60:10B-16B
- Clowes A.W., Reidy M.A., Clowes M.M.
Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. Smooth muscle growth in the absence of endothelium
Lab Invest 1983, 49:327-333
- Dahme E.
Atherosclerosis und Arteriosclerosis in domestic animals

LITERATURVERZEICHNIS

Ann NY Acad Sci 1965, 127:657-670

Dahme E.

Kreislauforgane

In: Dahme E., Weiss E., (Hrsg.), Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 4. Auflage

Enke-Verlag, Stuttgart, 1988

S. 1-36

Dahme E., Schröder B.

Atherosklerose – Arteriosklerose

In: Kitt T.(Hrsg.), Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie, 10. Auflage

Enke-Verlag, Stuttgart, 1990

S.191-192

Detre K.M., Holmes D.R Jr, Holubkov R., Cowley M.J., Bourassa M.G., Faxon D.P., Dorros G.R., Bentivoglio L.G., Kent K.M., Myler R.K.

Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry

Circulation 1990, 82:739-750

Drommer W.

Kreislauforgane

In: Schulz L.C. (Hrsg.), Pathologie der Haustiere, Organveränderungen, Teil I

Gustav Fischer Verlag, Jena, 1991

S. 67-73

Dotter C.T., Judkins M.P.

Transluminal treatment of atherosclerotic obstruction

Circulation 1964, 30:654-670

Dotter C.T.

Transluminally placed coil-spring endarterial tube grafts: long term patency in canine popliteal artery

Invest Radiol 1969, 4:329-332

Eberli F., Windecker B., Meier B.

Angioplastieverfahren,

In: Hombach V. (Hrsg.), Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovascular-chirurgie, 1. Auflage

F.K. Schattauer , Stuttgart, New York , 2001

S.91-125

Edelmann E.R., Rogers C.

Hoop dreams – Stents without restenosis

Circulation 1996, 94:1199-1202

Edelmann E.R.

Vessel size, antioxidants, and restenosis: never too small, not too little, but often too late

- Circulation 1998, 97:416-420
- Edelmann E.R., Rogers C..
Pathobiologic responses to stenting
Am J Cardiol 1998, 81:4E-6E
- Ellis S., Roubin G., Wilentz J.
Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after
uncomplicated coronary angioplasty
Am Heart 1989, 117:777-782
- Ellis S.G., Muller D.W.M.
Arterial injury and the enigma of coronary restenosis
JACC 1992, 19:25-27
- Engelhardt v. W.
Swine cardiovascular physiology – A review
In: Bustad L.K., McClellan R.O. (Hrsg.), Swine in biomedical research
Frayn Printing Co., Seattle, USA, 1966
S.307-323,
- Erbel R., Schatz R., Dietz U., Nixdorff U., Haude M., Aichinger S., Pop T., Meyer J.
Ballondilatation und koronare Gefäßstützenimplantation
Z Kardiol 1989, 78:71-77
- Erbel R., Ge J., Haude M., Görge G.
Alternative Methoden in der interventionellen Therapie der koronaren Herzerkrankung
Z Kardiol 1995, 84: Suppl 2, 53-64
- Faxon D.P.
Effect of high dose angiotensin-converting enzyme inhibition on restenosis : final
results of the MARCATOR Study, a multicenter, double blind, placebo-controlled trial
of cilazapril. The multicenter American research trial with cilazapril after angioplasty
to prevent transluminal coronary obstruction and restenosis (MARCATOR) study
group
JACC 1995, 25:362-369
- Farb A., Heller P.F., Shroff ., Cheng L., Kolodgie F.D., Carter A.J., Scott D.S., Fröhlich J.,
Virmani R
Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent
Circulation 2001, 104:473-479
- Fernandez-Ortiz A., Badimon J.J., Falk E., Fuster V., MEYER B., Mailhac A., Weng D.,
Shah P.K., Badimon L.
Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque
components: implications for consequences of plaque rupture
JACC 1994, 23: 1562-1569
- Firsov D.
Vergleichende, immunhistochemische Untersuchungen zum Einfluss verschiedener
Koronar-Stent-Beschichtungen im Schweine-Overstretch-Modell
Med. Diss. TU München, in Vorbereitung

Fischell T.A., Stadius M.L.

New technologies for the treatment of obstructive arterial disease
Cath Cardiovasc Diag 1991, 22:205-233

Fischman D.L., Leon M.B., Baim D.S., Schatz R.A., Savage M.P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nabuyoshi M., Cleman M., Heuser R., Almond., Teirstein P.S., Fish R.D., Colombo A., Brinker J., Moses J., Shaknovich A., Hirshfeld J., Bailey S., Ellis S., Rake R., Goldberg S.
A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease
NEJM 1994, 331:496-501

Forrester J.S., Fishbein M., Helfant R., Fagin J.

A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of preventive therapies
JACC 1991, 17: 758-769

FUJISAWA Produktinformationen

Tacrolimus (Prograf®): Professional Site
Website der Fujisawa Healthcare, Inc.

Furchgott R.F., Zawadski J.V.

The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of smooth muscle by acetylcholine
Nature (Lond.) 288 (1980), 373-376

Fuster V., Falk E., Fallon J.T., Badimon L., Chesebro J.H., Badimon J.J.

The three processes leading to post PTCA restenosis: Dependence on the Lesion substrate
Thromb Haemost 1995, 74: 553-559

Gaethgens P.

Das Kreislaufsystem
In: Klinke R., Silbernagl S. (Hrsg.), Lehrbuch der Physiologie, 3. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2001
S. 145-189

Gallo R., Padurean A., Toschi V., Bichler J., Fallon J.T., Chesebro J., Fuster V., Badimon J.J.

Prolonged thrombin inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty in porcine coronary arteries
Circulation 1998, 97:581-588

Gallo R., Padurean A., Jayaraman T.

Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle
Circulation 1999, 99:2164-2170

Gibbons G.H., Dzau V.J.

The emerging concept of vascular remodelling
NEJM 1994, 330:1431-1438

Görge G, Erbel R., Haude U., Straub U., Meyer J.

- Kollateralen verhindern nicht Infarkte bei subakuten Gefäßverschlüssen nach initialer Gefäßstützenimplantation
Z Kardiol 1991, 80:727-731
- Gogolewski S., Jovanovic M., Dillon J.G., Hughes M.K.
Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroacids: polylaktides (PLA), poly (3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)(PHB/VA)
J Biomed Mat Res, 1993; 27:1135-1148
- Gravanis B., Roubin G.S.
Histopathology phenomena at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the problem of restenosis
Human Pathol 1989, 20:477-485
- Gregory C.R., Huie P., Billingham M.E.,
Rapamycin inhibits arterial thickening caused by both alloimmune and mechanical injury: its effect on cellular, growth factor, and cytokine responses in injured vessels
Transplantation 1993; 55:1409-1418
- Griffin K.L., Woodman C.R., Laughlin M.H., Parker J.L.
Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training
Circulation 2001, 104:1393-1398
- Grüntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E.
Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
NEJM 1979, 301:61-68
- Grüntzig A., Kumpe D.
Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Grüntzig balloon catheter
Am J Radiol, 1979, 132:547-1056
- Hamm C.
Edelstahl für das Herz: Stents
Z Kardiol, 2000; 89:1053-1056
- Hårdhammar P.A., van Beusekom H.M.M., Emanuellson H.U., Hofma S.H., Albertsson P.A., Verdoouw P.D., Boersma E., Derruys P.W., van der Giessen W.J.
Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz Stents in normal porcine coronary arteries
Circulation 1996; 93:423-430
- Hehrlein C., Gollan C., Dönges K., Metz J., Riessen R., Fehsenfeld P., von Hodenberg E., Kübler W.,
Low dose radioactive and vascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits
Circulation 1995; 92:1570-1575
- Hermann R., Schmidmaier G., Märkl B., Resch A., Hähnel I., Stemberger A., Alt E.

- Antithrombotic coating of stents using a biodegradable drug delivery technology
Thromb Haemost 1999, 82:51-57
- Hermanns W.R.M., Rensig B.J., Strauss B.H., Serruys P.W.
Prevention of restenosis after transluminal coronary angioplasty the search for “a magic bullet”
Am Heart J 1991; 122:171-187
- Hoffmann R., Mintz G.S., Haager P.K., Bozoglu T., Grube E., Gross M., Beythien C., Mudra H., vom Dahl J., Hanrath P
Relation of stent design and stent surface material to subsequent in-stent hyperplasia in coronary arteries determined by intravascular ultrasound
Am J Cardiol 2002, 12:1360-1364
- Holmes D.R.
Preventing coronary restenosis and complications
New Engl J Med 1997, 336:1748-1749
- Hombach V., Waltenberger J., Voisard R., Höher M.
Rezidivstenose nach Koronarangioplastie – Klinische, zellbiologische und molekulare Aspekte
Z Kardiol 1995, 84:5-21
- Hombach V.
Koronare Herzkrankheit
In: Hombach V. (Hrsg.), Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovascularchirurgie, 1. Auflage
F.K. Schattauer Stuttgart New York, 2001
S. 323-386
- Honda Y., Grube E., de la Fuente L.M., Yock P.G., Stertz S.H., Fitzgerald P.J.
Novel drug-delivery stent: Intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2-Eluting polymer stent System
Circulation 2001; 104:380-383
- Ip J.H., Fuster V., Badimon L., Badimon J., Taubman M.B., Chesebro J.H.
Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of injury and smooth muscle cell proliferation
JACC 1990, 15:1667-1687
- Ip J.H., Fuster V., Israel D., Badimon L., Badimon J., Chesebro J.H.
The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty
JACC 1991; 17: 77B-88B
- Kaever V., Resch K.
Antiallergika, Immunsuppressiva, Immunmodulatoren
In: Estler C.-J.(Hrsg.), Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 2000
S.121-147
- Karas S.P., Gravanis M.B., Santoian E.C., Robinson K.A., Anderberg K.A., King III S.B.

- Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in Swine: an animal model of restenosis
JACC 1992; 20: 467-474
- Kastrati A., Schömig A., Dirschinger J., Mehilli J., von Welser N., Pach J., Schuhlen H., Schilling T., Schmitt C., Neumann F.J.
Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease
Circulation 2000, 101:2478-2483
- Knudtson M.L., Flintoft V.F., Roth D.L., Hansen J.L., Duff H.J.
Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty
JACC 1990, 15:691-697
- Komatsu R., Ueda M., Naruko T., Kojima A., Becker A.
Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans
Circulation 1998, 98:224-233
- Konrad I.
Untersuchungen zum Einfluss der Koronar-Stent-Beschichtung mit Dexamethason-acetat-Dexamethason auf die Restenoserate nach Stentimplantation beim Schwein
Vet. Med. Diss. München, 2002
- Kutryk M.J.B., Serruys P.W.
Stents: The menu
In: Topol, E.J.(Hrsg.), Textbook of interventional cardiology, 3. Auflage
W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999
S.533-585
- Labinaz M., Phillips R., Stack R.S., Zidar J.P., Brott B.
The future of cardiologic stents
In: Liermann D.D. (Hrsg.), Stents – State of the art and future development
Polyscience Publications, Morin Hights, Canada and Boston Scientific Corp,
Watertown, USA, 1995
S. 394-400
- Lablanché J.M., Grollier G., Lusson J.R.,
Effect of the nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD study. Angioplastie coronaire corvasal diltiazem.
Circulation 1997, 95:83-89
- Lam J.Y., Chesebro J.H., Steele P.M., Badimon L., Fuster V.
Is vasospasm related to platelet deposition? Relationship in a porcine preparation of arterial injury in vivo
Circulation 1987, 75: 243-248
- Leimgruber P.P., Roubin G.S., Hollman J., Cotsonis G.A., Meier B., Douglas J.S, King S.B., Grüntzig A.R.
Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease

Circulation 1986; 73:710-717

Leitz, K.H.

Bypasschirurgie

In: Hombach V. (Hrsg.), Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovascular-chirurgie

F.K. Schattauer Stuttgart New York, 2001

S.333-346

Leon M., Baim D., Popma J.

A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting

NEJM 1998, 339:1665-1671

Liebich H.-G.

Kreislaufsystem

In: Liebich H.-G.(Hrsg.), Funktionelle Histologie, 2. Auflage

Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1993

S. 102-113

Lincoff A.M., Van der Giessen W.J., Schwartz R.S., van Beusekom H.M.M., Serruys P.W., Holmes D.R., Ellis S.G., Topol E.J.

Biodegradable and biostable polymers may both cause vigorous inflammatory response when implanted in the porcine coronary artery

JACC 1993; 21:197A, Abstract

Lippert H.

Brusteingeweide und Herz

In: Lehrbuch der Anatomie, 5. Auflage

Urban und Fischer-Verlag München, Jena, 2000

S. 203-230

Liu M.W., Roubin G.S., King S.B.

Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia.

Circulation 1989, 79:1374-1387

Liu M.W., Roubin G.S., Robinson K.A., Black A.J.R., Hearn J.A., Siegel R.J., King S.B.

Trapidil in preventing restenosis after balloon angioplasty in the atherosclerotic rabbit

Circulation 1990, 81:1089-1093

Löscher W.

Analgetika

In: Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R.(Hrsg.), Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 3. Auflage

Parey Buchverlag Berlin, 1997

S.694-107

Luginbühl H.

Spontaneous atherosclerosis in Swine

LITERATURVERZEICHNIS

In: Bustad L.K., McClellan R.O.(hrsg.), Swine in biomedical research
Frayn Printing Co., Seattle, USA, 1966
S.347-363

Märkl B.

Einfluss eines modifizierten Stent-Designs in Verbindung mit einer antithrombogenen Beschichtung bestehend aus Polymilchsäure, Iloprost und Hirudin auf Biokompatibilität und Neointimahyperplasie im Schweinemodell
Med Diss TU München, 2000

Markwardt F.

Hirudin and derivatives as anticoagulant agents
Thromb Haemost 1992, 66:141-152

Meyer. J., Bokisch A., Darius H., Heusch G., Hort W., Mohr-Kahaly S., Rupprecht H.J., Voigtländer T.

Anatomie und Pathologie des Koronargefäßsystems, Physiologie und Pathophysiologie der Koronardurchblutung, Pathogenese der Atherosklerose
In: Erdmann E. (Hrsg.), Klinische Kardiologie, 5. Auflage
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000a
S. 295-325

Meyer. J., Bokisch A., Darius H., Heusch G., Hort W., Mohr-Kahaly S., Rupprecht H.J.

Therapie der stabilen und instabilen Angina pectoris
In: Erdmann E. (Hrsg.), Klinische Kardiologie, 5. Auflage
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000b
S. 355-386

Morice M.-C., Serruys P., Sousa E., Fajadat J., Hayashi E.B., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R.

A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization
NEJM 2002, 346:1773-1780

Muller D.W.M., Ellis G.S., Topol E.J.

Experimental models of coronary artery stenosis
JACC 1992, 19:418-432

Mutschler E.

Immunsuppressiva – Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus
In: Mutschler E.(Hrsg.), Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001
S.931-933

Neumann F.J., Schömig A.

Stent anticoagulation and technique
In: Topol, E.J.(Hrsg.), Textbook of interventional cardiology, 3. Auflage

- W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1999
S. 587-601
- Nikol S., Höfling B.
Restenose nach Angioplastie – Interventionsmöglichkeiten
In: Hombach V. (Hrsg.), Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardio-
vaskularchirurgie
F.K. Schattauer Stuttgart New York, 2001
S.361-373
- O'Keefe J.H., Giorgi L.V., Hartzler G.O.
Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty
Am J Cardiol 1991, 67:373-376
- Parsi A., Parsi E.
Instrumentelle Therapie der Koronararterienstenosen,
In: Parsi A., Parsi E.(Hrsg.), Kardiologie – Angiologie,
Urban und Fischer Verlag, 2001
S.407-411
- Popma J.J., Kuntz R.E.
Percutaneous coronary and valvular intervention
In: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P.(Hrsg.), Heart disease: a textbook of
cardiovascular medicine
W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 2001
S. 1364-1405
- Post M.J., Borst C., Kunz R.E.
The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in
lumen narrowing after balloon angioplasty
Circulation 1994, 89:2816-2821
- Prietzl K.
Zur Biokompatibilität und zur Wirkung einer biodegradierbaren antithrombogenen
Beschichtung (Poly-DL-Lactid/PEG-Hrudin/Iloprost) von Palmaz-Schatz-Stents auf
deren Restenoserate nach Hochdruckimplantation in Koronargefäße
Vet. Med. Diss. München 1998
- Reimer C.
Experimentelle Untersuchungen am porcinen „over-sized coronary stent“-Modell zur
In-Stent-Restenoserate nach Implantation von unbeschichteten und mit Iridiumoxid
beschichteten Stents aus Niobzirkonium
Vet. Med. Diss. München, in Vorbereitung
- Riede U.-N., Ihling C., Schaefer H.-E.
Arterien
In: Riede U.-N., Schaefer H.-E. (Hrsg.): Allgemeine und Spezielle Pathologie, 4.
Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1995

S. 436-460

Rihm M.

Untersuchungen zum Einfluss einer antiproliferativen Stentbeschichtung mit Dexamethason/Dexamethasonacetat auf die Restenoserate nach Stentimplantation in die Femoralarterie beim Schwein
Vet. Med. Diss. München, in Vorbereitung

Reifart N.

PTCA oder alternative Techniken? Die Ballonangioplastie bleibt dominant
Z Kardiologie 1995; 84(Suppl 2): 43-52

Resch K., Szamel M.

Therapie mit Immunsuppressiva und Immunmodulatoren
In: Lemmer B., Brune K. (Hrsg.), Pharmakotherapie – Klinische Pharmakologie, 11. Auflage
Urban und Fischer-Verlag, München, Jena, 2001
S. 173-182

Robinson K.A., Roubin G.S., Siegel R.J., Black A.J., Apkarian R.P., King S.B.

Intra-arterial stenting in the atherosclerotic rabbit
Circulation 1988, 78:646-653

Rogers C., Edelman E.R.

Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis
Circulation 1995, 91:2995-3001

Rohen J.W., Lütjen-Drecoll E.

Rhythmisches Transport- und Verteilungssystem
In: Rohen J.W., Lütjen-Drecoll E. (Hrsg.), Funktionelle Histologie, 4. Auflage
Schattauer – Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1999
S. 147-157

Rose T.E., Beauchamps B.G.

Short term high dose steroid treatment to prevent restenosis in PTCA
Circulation 1987, 76(Suppl. 4):371, Abstract

Ross R.

The pathogenesis of atherosclerosis – an update
NEJM 1986, 314:488-499

Roubin G.S., Robinson K.A., King S.B., Gianturco C., Black A.J., Brown J.E., Siegel R.J., Douglas J.S.

Early and late results of intracoronary arterial stenting after coronary angioplasty in dogs
Circulation 1987; 76:891-897

Rybnikar A.

Zur experimentellen Implantation von modifizierten koronaren InFlow-Dynamics-Stents mit Goldbeschichtung beim Schwein – angiographische, histomorphologische und histomorphometrische Untersuchungen
Vet. Med. Diss. München, 1998

- Schaper W.
Control of coronary angiogenesis
Eur Heart 1995, 16(Suppl C):66-68
- Schatz R.A., Palmaz J.C., Tio F.O., Garcia O., Reuter S.R.
Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog
Circulation, 1987; 76:450-457
- Schatz R.A.
A view of vascular stents
Circulation 1989, 79:445-457
- Schömig A., Neumann F.J., Kastrati A.
A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents
NEJM 1996; 334:1084-1089
- Schulz C., Herrmann R.A., Rybnikar A., Alt E
Experimental results with a new Gold-coated multicellular stent design: comparison with a conventional slotted tube stent in the coronary overstretch model of the pig
J Interv Cardiol 1999; 12:191-198
- Schulz C., Herrmann R.A., Beilharz C., Pasquantonio J., Alt E.
Coronary stent symmetry and vascular injury determine experimental restenosis
Heart 2000, 83:462-467
- Schulz L.-Cl.
Kreislaufstörungen
In: Kitt T., Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie, 10. Auflage
Enke-Verlag, Stuttgart, 1990
S. 214-273
- Schummer A., Habermehl K.H.
Blutgefäßsystem
In: Nickel R., Schummer A., Seiferle E. (Hrsg.): Lehrbuch der Anatomie Haustiere, Band III, 2. Auflage
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1984
S. 1-75
- Schwartz L., Bourassa, Lesperance J., Aldridge H.E., Kazim F., Salvatori V.A., Henderson M., Bonan R., David P.R.
Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty
New Engl J Med 1988, 318:1714-1719
- Schwartz R.S., Huber K.C., Murphy J.G., Edwards W.D., Camrud A.R., Vlietstra R.E., Holmes D.R.
Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model
JACC 1992a, 19:267-274
- Schwartz R.S., Holmes D.R., Topol E.J.
The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms

JACC 1992b, 20:1284-1293

Schwartz R.S., Bailey K.R., Camrud A.R., Jorgenson M.A., Holmes D.R.
Differential neointimal response to coronary artery injury in pigs and dogs
Arterioscler Thromb 1994; 14:395-400

Schwarz S.M., de Blois D., O'Brien E.R.M.
The intima: soil for atherosclerosis and restenosis
Circ Res 1995, 77:445-465

Schwennicke K.
Experimentelle histomorphometrische, histomorphologische und immunhisto-
chemische Untersuchungen von iridiumbeschichteten InFlow-Flex-Stents beim
Schwein
Vet. Med. Diss. München, 2000

Serruys P.W., Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Legrand V., Heyndrix G.,
Emanuelsson H., Marco J., Goy J.J., Materne P., Belardi J., Sigwart U., Colombo A., van den
Heuvel P., Delgan j., Morel M.A.
A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in
patients with coronary artery disease
NEJM, 1994; 331:489-495

Serruys P.W., Herrman J.P., Simon R., Rutsch W., Bode C., Laarmann G.J., van D.-R., van
den Bos A.A., Umans V.A., Fox K.A., Close P., Deckers J.W.
A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary
angioplasty. Helvetica investigators.
NEJM 1995, 333:757-763

Serruys P.W., Emanuelson H., van der Giessen W., Lunn A.C., Kiemeneij F., Macaya C.,
Rutsch W., Heyndrickx G., Surypranata H., Legrand V., Goy J.J., Materne P., Bonnier H.,
Morice M.-C., Fajadet J., Belardi J., Colombo A., Garcia E., Ruygrok P., de Jaegere P., Morel
M.-A.
Heparin-coated Palmaz-Schatz Stents in human coronary arteries. Early outcome of
the BENESTENT II study
Circulation 1996, 93:412-422

Serruys P.W., Foley D.P., Pieper M., Kleijne J.A., de Feyter P.J.
The TRAPIST study. A multicentre randomised placebo controlled clinical trial of
trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D
intravascular ultrasound.
Eur Heart 2001, 22:1847-1849

Sick P., Hambrecht R., Schuler G.
Koronarangioplastie mit beschichteten Stents – Restenose-Problematik gelöst?
Cardiovasc 2002, Sonderheft 1/25

Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L.
Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty
NEJM 1987, 316:701-706

- Sigwart U.
Koronare Endoprothesen (Stents)
Herz 1990, 15:319-328
- Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L.
Intravascular Stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty
NEJM 1994; 331:489-495
- Sigwart U.
Coronary stents
Z Kardiol 1995, 84:65-77
- Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A.C.
Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year
angiographic and intravascular ultrasound follow-up
Circulation 2001, 104:2007-2011
- Statistisches Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland
Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland im Jahre 2000
Website des Statistischen Bundesamtes Deutschland
- Steele P.M., Chesebro J.H., Stanson A.W., Holmes D.R., Dewanjee M.K., Badimon L.,
Fuster V.
Ballon angioplasty: Natural histology of the pathophysiologic reponse to injury in a
pig model
Circulation research 1985, 57: 105-112
- Stammen F., Piessens J., Vrolix M., Glazier J.J., De Geest H., Willems J.L.
Immediate and short-term results of a 1988-1989 coronary angioplasty registry
Am J Cardiol 1991, 67:253-258
- Stone G.W., Rutherford B.D., McConahay D.R., Johnson W.L., Giorgi L.V., Ligon R.W.,
Hartzler G.O.
A randomized trial for the prevention of restenosis in 102 patients undergoing repeat
coronary angioplasty
Cathet Cardiovasc Diagn 1989, 18:227-231
- Strauer B.E.
Koronare Herzkrankheit – Angina pectoris und Koronarinsuffizienz
In: Riecker G. (Hrsg.), Klinische Kardiologie, 3. Auflage
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1991
S.357-430
- Strecker E.P., Gabelmann A., Boos I., Lucas C., Xu Z., Haberstroh J.
Effect on intimal hyperplasia of dexamethasone released from coated metalstents
compared with non-coated stents in canine femoral arteries
Cardiovasc Intervent Radiol 1998; 21: 487-496
- Suzuki T., Kopia G., Hayashi S.
Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine model
Circulation 2001, 104:1188-1193
- Tanguay J.F., Zidar J.P., Phillips H.R., Stack R.S.

- Current status of biodegradable stents
Clin Cardiol, 1994; 12:699-713
- Teirstein P.S., Massullo V., Jani S., Popma J., Mintz G.S., Russo R.J., Schatz R.A., Gaurneri E.M., Steuterman S., Morris N.B., Leon M.B., Tripuraneni P.
Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting
New Engl J Med 1997, 336:1697-1703
- Teirstein P.S.
Living the dream of no restenosis
Circulation 2001; 104:1996
- Topol E.J., Serruys P.W.
Frontiers in interventional cardiology
Circulation 1998, 98:1802-1820
- Ueda Y., Hirayama A., Adachi T., Nanto S., Kodama K.
Neointimal coverage of the stents in human coronary arteries observed by angiography
JACC 1993, 21: 483A, Abstract
- Ungemach F.R.
Herzwirksame Pharmaka
In: Löscher W., Ungemach F.R., Kroker R. (Hrsg.), Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren, 3. Auflage
Parey Buchverlag Berlin, 1997
S.124-140
- Urban P., Sigwart U., Golf S., Kaufmann U., Sadeghi H., Kappenberger L.
Intravascular stenting for stenoses of aortocoronary venous bypass grafts
JACC 1989, 13:1085-1091
- Van Beusekom H.M.M., Whelan D.M., van der Plas M., van der Giessen W.J.
A practical and rapid method of histological processing for examination of coronary arteries containing metallic stents
Cardiovasc Pathol. 1996; 5:69-76
- Van der Giessen J., Serruys P.W., van Beusekom M.M., van Woorkens L.J., Van Loon L., Soei L.K., Strauss B.H., Beatt K.J., Verdouw P.D.
Coronary stenting with a new, radiopaque, balloon expandable endoprosthesis in pigs
Circulation 1991; 83:1788-1798
- Verin V., Popowski Y., de Bruyne B., Baumgart D., Sauerwein W., Lins M., Kovacs G., Thomas M., Calman F., Disco C., Serruys P.W., Wijns W., Piessens M., Kurtz J., Simon R., Delafontaine P., Erbel R.
Endoluminal beta-radiation therapy for the prevention of coronary restenosis after balloon angioplasty
New Engl J Med 2001, 344:243-249
- Voisard R., Dartsch P.C., Seitzer U., Hannekum A., Roth D., Kochs M., Hombach V.
The in-vitro effect of antineoplastic agents on proliferative activity and cytoskeletal components of plaque-derived smooth-muscle cells from human coronary arteries
Coron Artery Dis 1993, 4:935-942

LITERATURVERZEICHNIS

- Waksman R., Robinson K.A., Crocker I.R., Gravanis M.B., Cipolla G.D., King S.B.
Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention
Circulation 1995, 91:1533-1539
- Waldeyer A.
Das Mediastinum und sein Inhalt
In: Waldeyer A. (Hrsg.), Anatomie des Menschen, 2. Teil, 13. Auflage
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, New York, 1975
S.541-558
- Waller B.F., Pinkerton C.A., Foster L.N.
Morphologic evidence of accelerated left main coronary artery stenosis: late complication of percutaneous transluminal balloon angioplasty of the proximal left anterior descending coronary artery
JACC 1987, 9:1019-1023
- White B.P., Sullivan A.T., Lumley P.
Prevention of intracoronary thrombosis in the anaesthetized dog: the importance of thromboxane A2 and thrombin
Thromb Haemost 1992a, 71:366-374
- White C.J., Ramee S.R., Banks A.K., Mesa J.E., Chokshi S., Isner J.M.
A new balloon-expandable tantalum coil stent: angiographic patency and histologic findings in an atherogenic swine model
JACC, 1992b, 19:870-876
- Wiesner E., Ribbeck R.
Wörterbuch der Veterinärmedizin, 3. Auflage
Gustav Fischer Verlag Jena , Stuttgart, 1991
S. 85 und 128
- Zohlhöfer D., Klein C.A., Richter T., Brandl R., Murr A., Nührenberg T., Schömig A.
Gene expression profiling of human stent-induced neointima by cDNA array analysis of microscopic specimens retrieved by Helix Cutter atherectomy
Circulation 2001, 103:1396-1402

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Versuchsplan (DL: Deutsche Landrasse, oO: ohne Ohrmarke, ERS: Ersatztier).....	45
Tabelle 2: Protokoll der MMA-Einbettung.....	53
Tabelle 3: Definition der Score-Einteilung zur Ermittlung des Verletzungsindex.....	55
Tabelle 4: Beurteilung der Stentaufdehnung.....	56
Tabelle 5: Semiquantitatives, histomorphometrisches Score-System.....	60
Tabelle 6: STAHL Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (4-Wochen-Studie).....	64
Tabelle 7: TACROLIMUS Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (4-Wochen-Studie)...	65
Tabelle 8: STAHL Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (3-Monats-Studie).....	66
Tabelle 9: TACROLIMUS Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (3-Monats-Studie)..	66
Tabelle 10: STAHL Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (6-Monats-Studie).....	67
Tabelle 11: TACROLIMUS Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen (6-Monats-Studie)...	67
Tabelle 12: STAHL Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Überdehnung (4-Wochen-Studie).....	67
Tabelle 13: TACROLIMUS Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Überdehnung (4-Wochen-Studie).....	67
Tabelle 14: STAHL Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (3-Monats-Studie).....	69
Tabelle 15: TACROLIMUS Gefäßdurchmesser nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (3-Monats-Studie).....	69
Tabelle 16: STAHL Gefäß nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (6-Monats-Studie).....	69
Tabelle 17: TACROLIMUS Gefäß nativ, Ballongröße deflatiert, Ballongröße dilatiert, Ballon-to-Vessel-Ratio, Implantationsdruck p, Überdehnung (6-Monats-Studie).....	69
Gesamttabelle 18: STAHL (4 Wochen-Studie) ((MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen)).....	71
Gesamttabelle 19: TACROLIMUS (4-Wochen-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen)).....	72
Gesamttabelle 20: STAHL (3-Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen)).....	74
Gesamttabelle 21: TACROLIMUS (3 Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen)).....	74
Gesamttabelle 22: STAHL (6-Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen)).....	74
Gesamttabelle 23: TACROLIMUS (6-Monats-Studie) (MW RL (Mittelwert Residuallumen), MW OL (Mittelwert Originallumen), NF (Neointimafläche), IS (Injury Score), SAI (Stentaufdehnungsindex), rRL (Radius Residuallumen), rOL (Radius Originallumen), NID (Neointimadicke, berechnet), NIT (Neointimadicke, gemessen), RF (Restenose, flächenbezogen), RD (Restenose, diameterbezogen)).....	74
Tabelle 24: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanz für Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogene Restenose (RD) (alle Versuchszeiträume).....	82
Tabelle 25: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanz für Injury Score (IS) und diameterbezogene Restenose (RD) (alle Versuchszeiträume).....	84
Tabelle 26: STAHL Mittelwert ± SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (4-Wochen-Studie).....	87
Tabelle 27: TACROLIMUS Mittelwert ± SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (4-Wochen-Studie).....	88

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 28: STAHL Mittelwert der Einzelgefäße der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (3-Monats-Studie).....	90
Tabelle 29: TACROLIMUS Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (3-Monats-Studie).....	90
Tabelle 30: STAHL Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (6-Monats-Studie).....	91
Tabelle 31: TACROLIMUS Mittelwert \pm SD der Histomorphologie (Lymphozyten, Granulozyten, Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen) (6-Monats-Studie).....	91
Tabelle 32: Korrelationskoeffizienten und deren Signifikanz für den Histoindex der Entzündungszellen und Injury Score (IS) bzw. diameterbezogener Restenose (RD) (4-Wochen-Studie).....	91

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Basis eines Schweinherzens nach Abtragung der Vorhöfe (nach SCHUMMER und HABERMEHL, 1984).....	3
Abbildung 2: Basis eines menschlichen Herzens nach Abtragung der Vorhöfe (LIPPERT, 2000).....	4
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Wandaufbaus einer Arterie (aus LIEBICH, 1993).....	6
Abbildung 4: Strukturformel Sirolimus (nach MUTSCHLER, 2001).....	42
Abbildung 5: Strukturformel Tacrolimus (nach MUTSCHLER, 2001).....	43
Abbildung 6: InFlowDynamics-Stent mit „StarFlex“-Design.....	48
Abbildung 7: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus (modifiziert nach HOMBACH, 2001).....	51
Abbildung 8: Angiographische Darstellung der A. coronaria sinistra (Tier Nr. 23014).....	53
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Schnittebenen.....	55
Abbildung 10: Schematische Darstellung der Einteilung des Verletzungsscores.....	56
Abbildung 11: Schematische Darstellung des Stentaufdehnungsindex SAI (NI=Neointima, L=Lumen, M=Media, A=Adventia).....	57
Abbildung 12: Beispiel der computergestützten Ausmessungsmethode.....	58
Abbildung 13: 10- und 40-fache Vergrößerung des Struts eines beschichteten Stents (23098 LCX).....	62
Abbildung 14: Gefäßdiameter nativ, post implantationem und nach 28 Tagen vergleichend für Stahl und Tacrolimus (4-Wochen-Studie).....	66
Abbildung 15: Ballon-to-vessel-ratio (4-Wochen-Studie).....	69
Abbildung 16: Überdehnung (Overstretch) Stahlgruppe und Tacrolimusgruppe (4-Wochen-Studie).....	71
Abbildung 17: Mittlerer Verletzungsindex (IS) der Stahl- und Tacrolimusgruppe (4-Wochen-Studie).....	74
Abbildung 18: Mittlere Stentaufdehnungsindex (SAI) der Stahl und Tacrolimusgruppe (4-Wochenstudie).....	76
Abbildung 19: Absolute Neointimafläche für Stahl und Tacrolimus (4-Wochenstudie).....	77
Abbildung 20: Neointimadicke, gemessen (NIT) und berechnet (NID) für Stahl- und Tacrolimusgruppe) (4-Wochen-Studie).....	79
Abbildung 21: Flächenbezogene Restenose (RF) der Stahl- und Tacrolimusgruppe (4-Wochen-Studie).....	80
Abbildung 22: Durchmesserbezogene Restenose (RD) in % für Stahl und Tacrolimus (4-Wochen-Studie).....	81
Abbildung 23: Restenoseentwicklung unter Tacrolimus über 4 Wochen, 3 und 6 Monate (RD: diameterbezogene Restenose, RF: flächenbezogene Restenose).....	82
Abbildung 24: Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogener Restenose (RD) in (Gesamtheit aller Stents).....	84
Abbildung 25: Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogener Restenose (RD) zwischen den Gruppen der 4-Wochen-Studie.....	84
Abbildung 26: Korrelation zwischen Stentaufdehnungsindex (SAI) und diameterbezogener Restenose (RD) (4 Wochen, 3 Monate, 6 Monate).....	85
Abbildung 27: Korrelation zwischen Injury Score (IS) und diameterbezogener Restenose (RD) (Gesamtheit aller Stents).....	86
Abbildung 28: Korrelation zwischen Injury Score (IS) und diameterbezogener Restenose (RD) (4-Wochen-Gruppe).....	87

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 29: Korrelation zwischen Injury Score (IS) und diameterbezogener Restenose (RD) (4 Wochen, 3 und 6 Monate).....	87
Abbildung 30: Histoindex Tacrolimus- und Stahlgruppen (4-Wochen-Studie).....	90
Abbildung 31: Korrelationen zwischen Histoindex der Entzündungszellen und diameterbezogener Restenose (RD) (4-Wochen-Studie).....	93
Abbildung 32: Korrelationen den Histoindex der Entzündungszellen und Injury Score (IS) (4-Wochen-Studie).....	

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
atm	Atmosphären
BtV	Ballon-to-vessel-ratio
bzw.	beziehungsweise
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyklisches Guanosinmonophosphat
DCA	Direktionale Atherektomie
dext.	dexter/dextra
Diss.	Dissertation
DL	Deutsche Landrasse
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EDHF	endothelium derived hyperpolarising factor
EDRF	endothelium derived relaxing factor
EGF	Epidermal growth factor
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Endothelin
EVG	Elastica van Giesson
et al.	et alteri
F	French
FKBP	FK-binding protein
FKRZ	Fremdkörperriesenzelle
ggr.	geringgradig
GMP	Guanosinmonophosphat
GR	Gianturco-Roubin
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
HE	Hämatoxylin Eosin
hgr.	hochgradig

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

HFRCA	Hochfrequenzrotationsangioplastie
I.E.	Internationale Einheiten
IS	Injury Score
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KCL	Kaliumchlorid
KHK	Koronare Herzkrankheit
KGW	Körpergewicht
LAD	left anterior descending artery
LCX	left circumflexus coronary artery
LEI	Lamina elastica interna
MMA	Methylmethacrylat
mgr.	mittelgradig
MW	Mittelwert
NID	Neotimidicke, berechnet
NIT	Neointimidicke, gemessen
nom	nominal
NF	Neointimafläche
NF-AT	Nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen
NO	Nitric oxide/Stickstoffmonoxid
NSAID	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
OL	Originallumen
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PDGF-AA	Platelet derived growth factor
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PLA	Polylaktid
PTCA	Perkutane transluminalen Koronarangioplastie
r	Korrelationskoeffizient
R.	Ramus
RCA	right coronary artery
RD	Restenose, diameterbezogen
RF	Restenose, flächenbezogen
RFCA	Radiofrequenzangioplastie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
rOL	Radius Originallumen
rRL	Radius Residuallumen

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

RL	Residuallumen
SAI	Stentaufdehnungsindex
SD	Standardabweichung
SMC	smooth muscle cells
sin.	Sinistra/sinister
TGF- β	Transforming growth factor
TIVA	tiefe intravenöse Anästhesie
tPA	tissue plasminogen activator
V.	Vena
vet. med.	veterinärmedizinisch
x	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel

11 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. met. vet. habil. W. Schmahl danke ich herzlich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie für seine freundliche Unterstützung des Projektes und seine Korrekturlesung.

Bei Herrn Prof. Dr. med. E. Alt möchte ich mich für die Überlassung des Themas, die Durchführung der Koronarinterventionen und die Anleitung bei der klinischen und wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Hilfe bei der Auswahl des Dissertationsthemas, für seine fachliche und menschliche Unterstützung und seine ausgesprochen freundliche Beratung während des Projektes sowie für seine detaillierte und geduldige Korrekturlesung.

Für ihre liebevolle und tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Belangen und computertechnischen Fragen danke ich Frau Dipl.-Chem. Dr. Anna Schubert herzlich.

Unserer Teamleiterin Frau Munhie Rihm danke ich für die geduldige Arbeitsanleitung und Einarbeitung in die kardiologische Forschungsarbeit sowie für ihre jederzeit freundliche und engagierte Hilfe.

Meiner Mitdoktorandin Frau Cornelia Reimer und Herrn Dr. med. Davor Bukovic möchte ich für die Zusammenarbeit während des Projektes insbesondere für die tatkräftige Unterstützung bei den Koronarinterventionen und den Laborarbeiten danken.

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden, die mir in dieser Zeit zur Seite gestanden und mich durch Höhen und Tiefen begleitet haben. Herzlich gedankt sei Penelope Baloi, Peter Neumann und Dirk Römer für ihre Korrekturlesung und Silke Riedel für ihre Hilfe beim Layout.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne die die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Kira sei ganz herzlich für ihre hervorragende, äußerst präzise Korrekturlesung gedankt. Meiner Mutter gilt für die Durchsicht der Arbeit, meinem Vater für seine kompetente Hilfe in allen computertechnischen Fragen, meinen Großeltern für die finanzielle Unterstützung mein besonderer Dank.

Zutiefst dankbar bin ich meiner Familie für ihre liebevolle menschliche Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.