

Ines Ingrid Weinschenk
Dr. med.

Auswirkungen verschiedener Angioplastieverfahren auf Zelltod, Proliferation, Zelldichte und inflammatorische Prozesse in der frühen Phase nach Intervention am Kaninchenmodell

Geboren am 30.07.1973 in Rastatt
Reifeprüfung am 09.07.1993 in Rastatt
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis WS 2000
Physikum am 20.03.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 28.11.2000 an der Universität Mannheim/Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. C. Hehrlein

Schwerpunkt dieser Arbeit war der Vergleich der Apoptoserate und der Gefäßverletzung im experimentellen Restenosemodell in der frühen Phase nach Ballonangioplastie. Hierbei wurden Interventionen mit unterschiedlichen Inflationsdrücken, unterschiedlicher Inflationsdauer sowie mit zusätzlicher Stent-Implantation durchgeführt.

Grundlegende Methoden der Arbeit waren die histomorphologische Quantifizierung der apoptotischen Zellen in der Media, die in situ Detektion apoptotischer Zellen durch die TUNEL-Technik, die elektronenmikroskopische Beurteilung apoptotischer und nekrotischer Zellen, sowie zusätzliche immunhistologische Färbungen zur Beurteilung proliferativer und inflammatorischer Prozesse.

Die Ergebnisse zeigen eine wesentlich stärkere Gefäßverletzung nach Stent-Implantation im Vergleich zur Ballonangioplastie. Schon 30 min. nach Intervention lässt sich ein p53-unabhängiger, apoptotischer Zelltod der Mediamyozyten nachweisen. Die Apoptoserate liegt nach Ballondilatation signifikant höher als nach Stent-Implantation und hat ihr Maximum in allen drei Gruppen 30 min. nach Intervention. Nach Stent-Implantation zeigt sich mehr Nekrose.

Beim Vergleich der Ergebnisse mit denen von Kollum et al. 1997 lassen sich 2 Apoptosemaxima innerhalb von 3 Monaten nach Angioplastie beschreiben, wobei vermutlich das erste, nach 30 Minuten, im wesentlichen durch direkte Gefäßwandschädigung und das zweite, nach ca. 7 Tagen, durch sekundäre Entzündungsprozesse verursacht wird. Die wesentlich stärkere Gefäßwandschädigung durch Stent-Implantation verursacht in der ersten Phase viel Nekrose. Es scheint, dass dies der Auslöser für die bei Kollum et al. beschriebene starke Entzündungsreaktion nach Stent-Implantation ist. Diese korreliert mit einem zweiten, höheren Apoptoseratengipfel in der Spätphase nach Angioplastie. Nach alleiniger Ballondilatation verhält es sich umkehrt. Eine geringere Gefäßwandschädigung verursacht mehr apoptotischen Zelltod, der einen geringeren Entzündungsreiz setzt. So erklärt sich sehr wahrscheinlich die schwächer ausgeprägte Entzündungsreaktion Tage und Wochen nach Ballondilatation.

Eine Entzündungsreaktion lässt sich in der von uns untersuchten frühen Phase nach Gefäßintervention noch nicht nachweisen, so dass dieser Zeitraum bedeutsam für die weitere Entwicklung und Applikation entzündungshemmender Stoffe zur Reduktion von Restenose ist.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen des weiteren einen kontinuierlichen Zelldichteverlust, der sowohl durch apoptotischen als auch durch nekrotischen Zelltod bedingt ist. Proliferative Prozesse spielen, wie wir nachweisen konnten, in dieser frühen Phase nach Intervention noch keine Rolle bei der Regulation der Zelldichte.

Zusammenfassend weist die Arbeit auf die Bedeutung des Schweregrades der Gefäßverletzung nach Angioplastie hin. Ihre Ausprägung beeinflusst entscheidend den nachfolgenden Zelltod, die daraus resultierende Entzündungsreaktion und damit auch den Prozess der Restenosierung. Hierbei scheint die Art des Zelltodes in der frühen Phase nach Intervention eine wesentliche Rolle zu spielen.