

Peter Steffen Schramm  
Dr. med.

**Ein neuartiger Dilatationskatheter zur zeitgleichen Durchführung der intravaskulären Brachytherapie im Rahmen der percutanen transluminalen Koronarangioplastie und seine Auswirkungen auf die anschließenden Gefäßumbauvorgänge**

Geboren am 11.08.1972 in Stuttgart  
Reifeprüfung am 26.05.1992 in Fellbach  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1993/94 bis WS 2000/01  
Physikum am 21.03.1996 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heilbronn  
Staatsexamen am 16.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Ch. Hehrlein

In der vorliegenden Arbeit wird eine neuartige Methode vorgestellt, die auf der Basis eines radioaktiv imprägnierten Dilatationsballons die zentrierte Brachytherapie mit dem reinen Betastrahler Phosphor-32 zeitgleich mit der PTCA erlaubt. Die Katheter wurden im Institut für Radiochemie der Universität Heidelberg durch Eintauchen in eine Phosphor-32-Lösung radioaktiv imprägniert.

Ziel der Arbeit war, die praktische Anwendung dieses Katheters in einem etablierten Angioplastie-Modell an Iliakalarterien des Kaninchens zu untersuchen. Hierbei sollte festgestellt werden, ob der Einsatz dieser Methode gegenüber der konventionellen Angioplastie sowie der Angioplastie mit Stenteinlage Vorteile in Hinsicht auf Gefäßparameter erbringt, die für die Restenosierung von Gefäßen bedeutsam sind.

Durch eine Arteriotomie wurde ein Zugang zur Femoralarterie der Versuchstiere geschaffen, über eine Schleuse der entsprechende Katheter in die Iliakalarterie vorgeschoben und dort für 20 Minuten dilatiert. Innerhalb dieser Zeit gaben die Katheter eine Dosis von 20 Gy an die Gefäßwand ab. Bei einem Teil der Tiere erfolgte zusätzlich das Einsetzen eines halbierten Palmaz-Schatz-Stents. In der Kontrollgruppe erfolgte die Dilatation mit einem nicht radioaktiven Katheter. Nach sechs Wochen wurden die

Tiere getötet und die Gefäße explantiert. Die dilatierten Gefäße wurden in Paraffin eingebettet, die zusätzlich gestenteten Gefäße in Epon-Araldit.

Die Auswertung der Gefäßgeometrie erfolgte an einer computerisierten Morphometrieinheit. Zusätzlich wurden die in Paraffin eingebetteten Gefäßabschnitte mittels Immunhistochemie auf ihre Zusammensetzung und Zelldichte untersucht.

Es zeigte sich, dass die radioaktiv bestrahlten Gefäße weniger Neointimafläche entwickelten und größere Lumina und Durchmesser aufwiesen. Hieraus folgte eine geringere Lumenstenose. Besonders deutlich wurde dies im Bereich der Maximalstenose des behandelten Gefäßareals.

Bei den Gefäßen, die zusätzlich gestentet wurden, erwies sich die Kombination aus Brachytherapie und Stenteinlage allerdings als nachteilig. Zwar waren die Stenosewerte und die Neointimafläche nur gering erhöht, die resultierende Lumenfläche und Gefäßdurchmesser waren aber in der Versuchsgruppe niedriger.

Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass aus physikalischen Gründen bei der Verwendung eines Betastrahlers ein scharfer Dosisabfall längs des Weges auftritt. Diese für den Strahlenschutz sehr nützliche Eigenschaft kann dazu führen, dass an den Rändern des dilatierten Bereiches Zonen vorkommen, die zwar durch die Dilatation und den Stent verletzt aber nur mit einer ungenügenden oder gar stimulatorischen Dosis bestrahlt werden. Die Aufzeichnung der Gefäßparameter längs der Gefäßachse zeigte, dass an den Behandlungsändern gehäuft Stenosemaxima vorliegen. Dies ist von radioaktiven Stents bekannt, mag aber auch eine Rolle gespielt haben bei der hier durchgeführten Implantation eines nicht radioaktiven Stents in ein zuvor bestrahltes Gebiet.

Bei der Implantation der Stents könnte außerdem eine räumliche Abweichung ("geographical miss") aufgetreten sein. Das bedeutet, dass mit dem Stent Gefäßanteile dilatiert wurden, die zuvor nicht bestrahlt wurden. Dieses Phänomen wurde bei der Verwendung von Afterloadingverfahren beobachtet, kann aber auch durch geringe Abweichungen der Kathetereinführtiefe bei der in dieser Studie gewählten Methode der Stentimplantation vorkommen.

Ein Vergleich aller Gefäßgruppen untereinander zeigte, dass Gefäße mit Stent eine größere Neointimafläche aufweisen. Wegen einer deutlich höheren Lumenfläche wird allerdings der Stenosegrad letztlich nur unwesentlich erhöht.

In beiden Gruppen dilatierter Gefäße bestand die Neointima vorwiegend aus Alpha-Aktin positiven Zellen, wobei in der Versuchsgruppe der prozentuale Anteil dieser

Zellen niedriger war. Die Zelldichte der Neointima war in der Versuchsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Dies ist sehr wahrscheinlich auf die Strahlenwirkung zurückzuführen. Makrophagen ließen sich immunhistochemisch nicht nachweisen.

Die Verwendung eines radioaktiv imprägnierten Dilatationsballons zur gleichzeitigen Brachytherapie im Rahmen der PTCA stellt eine prinzipiell sinnvolle Methode dar. Zur Applikation einer gewünschten Dosis sind im Vergleich zu Verfahren, die radioaktive Flüssigkeiten oder Drähte als Strahlenquelle nutzen, geringere Aktivitäten ausreichend.

Aus den Erkenntnissen dieser Studie folgte eine Weiterentwicklung des vorgestellten Katheters. Bei dem Folgemodell ist die Nuklidschicht durch eine zusätzliche Schutzschicht versiegelt. Im Tierversuch hat diese Weiterentwicklung eine noch deutlichere positive Wirkung auf die Neointimabildung und die Gefäßumbauprozesse nach der PTCA gezeigt.