

Klaus Dönges, Dr. med, und Christina Gollan, Dr. med.

Entstehung und therapeutische Beeinflussung der Intimahyperplasie nach Angioplastie: Endovaskuläre niederenergetische Strahlentherapie durch radioaktive Stents als neuer Behandlungsansatz der Restenose.

Klaus Dönges, Dr. med.

Geboren am 18.08.1969 in Heidelberg

Reifeprüfung am 19.05.88 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1996

Physikum am 03.04.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und North Carolina, USA

Staatsexamen am 13.05.1996 an der Universität Heidelberg

Christina Gollan, Dr. med.

Geboren am 08.11.1969 in Köln

Reifeprüfung am 14.06.88 in Bensheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/89 bis SS 1996

Physikum am 03.04.1991 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und North Carolina, USA

Staatsexamen am 15.05.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Hehrlein

Der primäre Erfolg von Angioplastie und Stentimplantation zur Behandlung von Gefäßverengungen wird durch eine erneute Verdickung der Intima mit resultierender Restenose limitiert. Nach bisherigem Wissenstand wird diese sogenannte Neointima durch die Migration und Proliferation glatter Muskelzellen induziert. Themengebiet der vorliegenden Dissertation war die Entwicklung und Bewertung eines neuen Behandlungsansatzes zur Unterdrückung der Restenose. Der antiproliferative Effekt ionisierender Strahlung wird seit vielen Jahrzehnten in der Onkologie erfolgreich eingesetzt. Medikamentöse Therapiekonzepte zur Lösung des Restenose-Problems überzeugten bislang wenig. Wir untersuchten am Kaninchenmodell die Kurz- und Langzeiteffektivität einer endovaskulären niederenergetischen Strahlentherapie durch radioaktive Stents in direktem Vergleich zur konventionellen Ballonangioplastie und Stentimplantation.

Stents aus Edelstahl wurden in einem Zyklotron durch Protonenbeschuss radioaktiv markiert. Die resultierenden Aktivitätslevel der Stents lagen bei 3.9 μCi , 17.5 μCi und 35 μCi . Nach erfolgreicher Implantation der radioaktiven Stents in die A. iliaca communis von Kaninchen wurde nach 1, 4, 12 und 52 Wochen die Gefäßwand quantitativ histomorphometrisch analysiert, um die minimal effektive Strahlendosis zur Unterdrückung der Neointima zu definieren. Die qualitative Zusammensetzung der Gefäßwand wurde durch histologische Färbungen, Semifinschnitttechnik und Elektronenmikroskopie untersucht. Ein inhaltlicher Schwerpunkt lag auf der immunhistologischen Differenzierung der zellulären und extrazellulären Gefäßwand-komponenten durch den Einsatz von Antikörpern gegen α -Aktin, von-Willebrand-Faktor, Makrophagen, Kollagen-1 und zelluläre Proliferationsmarker.

Resultate: Durch eine radioaktive Stentimplantation wurde zu allen gewählten Zeitpunkten der Nachbeobachtung die Neointimahöhe in den Kaninchenarterien dosisabhängig supprimiert.

Das Ausmaß der Neointimasuppression korrelierte mit einer drastischen Reduktion der Proliferationsrate glatter Muskelzellen auf 0.5% gegenüber 30% ($p < 0,001$) bei nichtradioaktiven Kontrollen. Die Zusammensetzung der niederenergetisch bestrahlten Neointima war durch eine deutlich niedrigere Zelldichte und eine gesteigerte Synthese extrazellulärer Matrix charakterisiert. In der direkten Umgebung der Stentstreben manifestierte sich eine akzentuierte Kollagen-1-Expression. Multinukleäre Makrophagen bedeckten die metallischen Filamente radioaktiver Stents bis zur abgeschlossenen Re-endothelialisierung.

Der radioaktive Stent mit geringer Dosisleistung vereint die lokal antiproliferative Wirkung ionisierender Strahlung mit den mechanischen Eigenschaften einer permanenten endoluminalen Gefäßmodellierung. Die Proliferation glatter Muskelzellen und folglich die neointimale Hyperplasie werden dosisabhängig inhibiert, ohne daß radiogen induzierte Zellschäden nachweisbar sind. Die vorliegenden Ergebnisse der Dissertationsarbeit belegen zum ersten Mal die langfristige Effektivität einer niederenergetischen endoluminalen Strahlentherapie durch radioaktive Stents zur Prävention der Stentstenose am Kaninchenmodell.