

Marc Steffen Stintz
Dr. med.

Hemmung der Neointimabildung durch ³²Phosphor-aktivierte Palmaz-Schatz Stents nach Angioplastie der A. iliaca bei Kaninchen

Geboren am 04.06.1970 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis SS 1998
Physikum am 24.08.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Karlsruhe
Staatsexamen am 06.05.1998 an der Universität Freiburg i.B.

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Hehrlein

Rezidiv- oder Restenosen sind das Hauptproblem bei minimal invasiven Interventionen in der Kardiologie wie z.B. der Percutanen-Transluminalen-Coronar-Angioplastie. Bei der Entstehung von Restenosen durch intimale Hyperplasie nach Ballonangioplastie mit Stent-Implantation spielen die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen eine Schlüsselrolle.

Der proliferationshemmende Effekt ionisierender Strahlung auf hyperplastisches Gewebe ist in anderen Bereichen der Medizin ein seit langem erfolgreiches therapeutisches Mittel (Keloidbestrahlung). Beta-Strahlung scheint dabei geeigneter zu sein als γ -Strahlung, da sie im Gewebe innerhalb 5 mm absorbiert wird und deshalb weniger weit strahlt. In vitro wurde gezeigt, daß die Proliferation von glatten Muskelzellen mit einem β -Strahlen-emittierenden Draht mit einer sehr geringen Strahlendosis gehemmt werden kann. Tierexperimentelle Studien belegen die effektive Hemmung der Neointimabildung nach einer kurzzeitigen endovaskulären β -Bestrahlung. Basierend auf der technischen Möglichkeit, einen konventionellen Edelstahlstent mit einem reinen β -Strahler (³²Phosphor) zu aktivieren, zeigt diese Arbeit die Hemmung der Intimahyperplasie durch solch einen Stent in einem Kaninchenmodell.

Verglichen wurden radioaktive Stents und konventionelle nicht-radioaktive Edelstahlstents vom Palmaz-Schatz Typ in ihrer Wirkung auf Neointimabildung, Zelldichte in der Neointima, Makrophagenverteilung, Endothelialisierung, und Exprimierung von Kollagen I, III und IV. Bei Stent-Implantation betrug die initiale Stentaktivität der radioaktiven Stents 4 bzw. 13 μ Ci. Die Stents wurden in die Beckenarterien von Weißen-Neuseeland-Kaninchen implantiert. Nach 4 und 12 Wochen wurden die Gefäße explantiert und untersucht.

Die Quantifizierung der Neointimabildung wurde mittels computerunterstützter Morphometrie durchgeführt. Dabei erfolgte auch eine Beurteilung des Gefäßschadens. Die Zelldichte glatter Muskelzellen in der Neointima wurde nach immunhistochemischer Färbung mit einem Antikörper gegen SMC- α -Aktin ebenfalls computerunterstützt ermittelt.

Immunhistochemie mit anderen Antikörpern wurden zur qualitativen Beurteilung der Makrophagenverteilung (RAM-11) und der Exprimierung von extrazellulärer Matrix (Kollagen I, III, IV) durchgeführt. Die Endothelialisierung wurde nach immunhistochemischer Färbung mit einem Antikörper gegen den von-Willebrand-Faktor untersucht.

Die Neointimabildung wurde durch die Implantation von ^{32}P -aktivierten Stents, verglichen mit den Edelstahlstents (Kontrollstents), fast vollständig gehemmt. Dieser Effekt zeigte sich nach 4 Wochen bei 4 und 13 μCi initialer Stentaktivität. Nach 12 Wochen persistierte diese vehemente Hemmung der Neointimabildung bei den 13 μCi -Stents, wohingegen sie bei den 4 μCi -Stents nur noch schwach ausgeprägt war verglichen mit den Kontrollstents.

Die Neointima von Gefäßen, in die ^{32}P -aktivierte Stents implantiert wurden, zeigte bei 4 und 13 μCi -Stents eine signifikant geringere Zelldichte als die von Gefäßen, in die Kontrollstents implantiert wurden.

Vermehrte Makrophageneinwanderung oder deutlich verstärkte Bildung von extrazellulärer Matrix in radioaktiven Stents war nicht nachweisbar.

Die Endothelialisierung in den radioaktiven Stents war nach 4 Wochen vorhanden aber weniger dicht als in Kontrollstents.

Die vorliegende Studie konnte erstmals in vivo den antiproliferativen Effekt einer intravasalen β -Bestrahlung via ^{32}P -aktiviertem Palmaz-Schatz Stent nach Angioplastie der A. iliaca bei Kaninchen auf glatte Muskelzellen der Neointima und eine fast vollständige Hemmung der Neointimabildung zeigen.

Dabei kommt es auf eine ausreichend hohe initiale und persistierende Strahlendosis an, da der Hemmungseffekt einer Dosis-Wirkungs-Beziehung unterliegt. Die Frage nach einer verzögerten Neointimabildung bleibt strittig und ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß der ^{32}P -aktivierte Palmaz-Schatz Stent eine wertvolle Erweiterung der Möglichkeiten in der invasiven Kardiologie zur Verminderung der Restenoserate nach Ballonangioplastie darstellen könnte und ermutigen zu weiteren tierexperimentellen und klinischen Studien.