

# 1 Einleitung

## 1.1. Arteriosklerose

### 1.1.1. Bedeutung

Kaum eine Krankheit steht seit mehreren Jahrzehnten so im Blickfeld der medizinischen und biochemischen Forschung wie die Arteriosklerose, denn an ihren Folgen sterben die meisten Menschen in den westlichen Industrienationen.

Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose sind Hypertonie, Übergewicht, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht, Alter, aber auch die Lebensweise, wie kalorien- und fettreiche Ernährung, Rauchen, Stress, Bewegungsmangel sowie genetische und konstitutionelle Faktoren [1]. Als bedeutendste Risikofaktoren gelten heute zweifellos Cholesterin und Rauchen.

Kennzeichnend für diese Erkrankung sind chronisch fortschreitende Degenerationen der Arterien mit progressiven Veränderungen der Gefäßwand. Während eine gesunde Arterie elastisch ist und eine glatte Innenseite aufweist, erscheint eine erkrankte Arterie verhärtet und unelastisch, verdickt und verengt. Es kommt zu Bindegewebswucherungen, intra- und extrazellulären Einlagerungen von Cholesterin, Fettsäuren und Kalk sowie einer Anreicherung von Kollagen und Proteoglykanen [2]. Diese Verengung oder sogar Blockierung einer Arterie wird als Stenose bezeichnet. Meistens sind davon Stellen betroffen, an denen die stetige, laminare Strömung des Blutes gestört ist, wie beispielsweise Gefäßverzweigungen. Das tückische an dieser allgemeinen Erkrankung des Arteriensystems ist, dass sie sich langsam entwickelt und über Jahre und Jahrzehnte symptomlos verläuft, bis sie sich manifestiert.

Eine häufige und bedeutsame Manifestation der Arteriosklerose ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Durch die Einengung der koronaren Strombahn besteht die

Gefahr eines teilweisen oder vollständigen Verschlusses von Arterienästen durch zusätzliche Thrombenbildung. Eine verengte oder blockierte Koronararterie führt zu geringerer Blut- und damit Sauerstoffzufuhr zu den Herzmuskeln, deren ordnungsgemäße Funktion dadurch gefährdet wird.

Ein Myokardinfarkt entsteht, wenn eine oder mehrere Koronararterien, die das Herz mit Blut versorgen, kritisch oder vollständig blockiert werden. Der Herzmuskel kann nicht mehr ausreichend mit Blut und Sauerstoff versorgt werden und beginnt abzusterben.

Erste Anzeichen für eine ungenügende Sauerstoffzufuhr können Brustschmerzen (Angina), Kurzatmigkeit, Übelkeit und ein Taubheitsgefühl in Armen und Schultern oder Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen) sein.

Die kardiovaskulären Erkrankungen sind nicht nur die wichtigste Todesursache, sondern auch ein sehr häufiger Grund für Krankenhausaufenthalte in den Industriestaaten.

Weitere wichtige Manifestationen der Arteriosklerose sind der Schlaganfall, die Erweiterung der Bauchschlagader (Aortenaneurysma) und die arterielle Verschlusskrankheit der Beine (pAVK).

### **1.1.2. Therapie durch Ballondilatation und Stentimplantation**

Eine Behandlungsoption der Stenose am Herzen stellt die Dilatation der Koronargefäße mittels Ballonkatheter (siehe Abbildung 1) und die Implantation eines Stents dar. 1977 von Dr. Andreas Grüntzig in der Schweiz zum ersten Mal an einem Menschen erprobt [3], hat sich die Ballondilatation innerhalb weniger Jahre als wichtiges Verfahren etabliert. Verengungen der Herzkranzgefäße, die durch Ablagerungen von verformbarem, fetthaltigem Material hervorgerufen wurden, lassen sich mit dieser Methode aufweiten, so dass auf Bypass-Operationen vielfach verzichtet werden kann [4].

Zunächst erfolgt eine Herzkatheteruntersuchung zur Erkennung von Lage, Schwere und Anzahl der Verengungen der Herzkranzgefäße. Danach wird entschieden, ob die Ballondilatation in dem entsprechenden Fall Anwendung finden kann. Der eigentliche Eingriff erfolgt meist in örtlicher Betäubung.

Zuerst wird ein dünnwandiger, entsprechend geformter Führungskatheter von der Leistenarterie bis zum Abzweig des verengten Herzkranzgefäßes von der Hauptschlagader vorgeschoben. Durch diesen wird dann ein langer, von außen durch Drehbewegungen steuerbarer, dünner Draht eingeführt und unter Röntgenkontrolle bis durch die Verengung geschoben. Auf diesem Draht wird der gefaltete, nur etwa 1 mm dicke Ballon (siehe Abbildung 2) bis in die verengte Stelle vorgeschoben. Sobald sich dieser in der Verengung befindet, wird er für einige Sekunden unter hohem Druck (3-12 bar) entfaltet und dehnt dadurch das eingeengte Koronargefäß auf. Nach Ablassen des Druckes wird der Ballonkatheter wieder aus dem Herzkranzgefäß zurückgezogen und der Behandlungserfolg mittels Röntgenkontrastmittelinjektion in das Gefäß kontrolliert. Bei idealem Verlauf des Eingriffes ist anschließend der Blutstrom in dem vorher verengten Herzkranzgefäß wieder ungehindert möglich. Die Patienten verspüren während der Entfaltung des Ballons zumeist Brustschmerzen, die aber innerhalb weniger Sekunden nach Beendigung des Dehnungsprozesses wieder verschwinden.

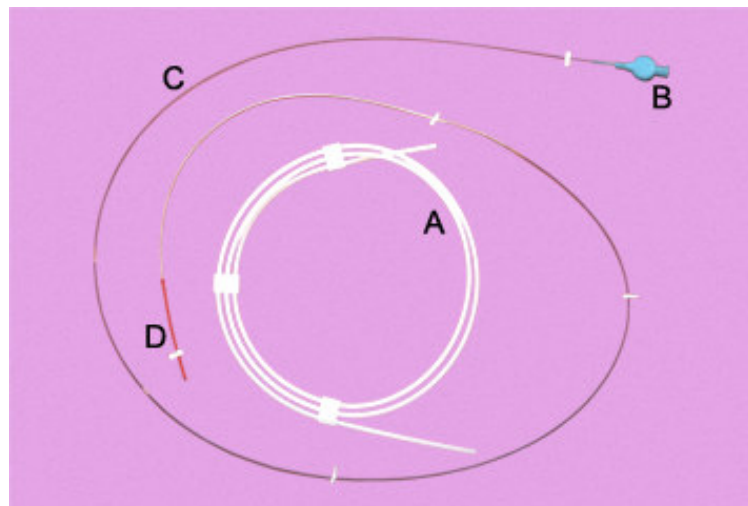


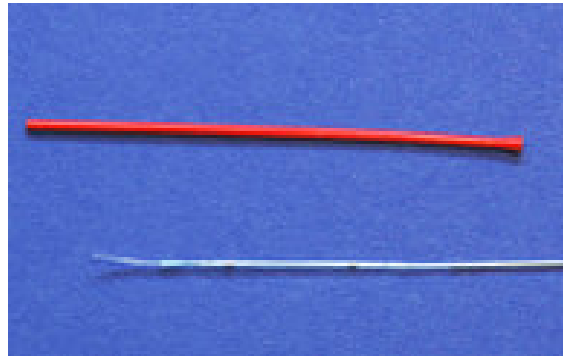
Abbildung 1:

Aufbau eines  
Ballonkatheters

- A** – „Schnecke“- Transportbehältnis aus Kunststoff    **B** – Griff und Spritzenanschluss  
**C** – Katheterschaft    **D** – Ballon mit Schutzhülle

Abbildung 2:

Ballon mit abgezogener  
Schutzhülle



Sollte die Ballondilatation alleine keinen ausreichenden Erfolg mehr versprechen, weil die Gefäßwand infolge weit fortgeschrittener Arteriosklerose bereits stark beeinträchtigt ist, so kann zusätzlich als Gefäßstütze ein Stent, ein kleines Röhrchen aus Drahtgeflecht, eingesetzt werden, welches dann auch nach Entfernung des Ballons dauerhaft in der Gefäßwand verbleibt. Mit der Zeit wachsen Zellen der Gefäßwand um den Stent herum, so dass er zu einer Stütze innerhalb der Arterienwand wird. Ballondilatation und Stentimplantation werden häufig gleichzeitig angewendet. Im Jahr 2002 wurden in Deutschland erstmals mehr als 200.000 Koronarinterventionen durchgeführt [5].

### 1.1.3. Restenose

Ein Problem entsteht danach allerdings häufig durch das Auftreten einer Intimahyperplasie in dem mit Stent versehenen Gefäßsegment [6-16]. Die Hyperproliferation der Gefäßwand führt dann zur erneuten Verengung des Gefäßlumens, der Restenose (siehe Abbildung 3), und die betroffenen Patienten haben innerhalb der nächsten Monate erneut Beschwerden.

Um einer Restenose präventiv entgegenzutreten, bietet sich der Einsatz von antiproliferativen Wirkstoffen an. Eine systemische Zytostatikagabe ist in diesem Fall aber nicht möglich, weil am Herzen wirksame Konzentrationen systemisch zu toxisch und systemisch gut verträgliche Konzentrationen am Herzen unwirksam wären [17].

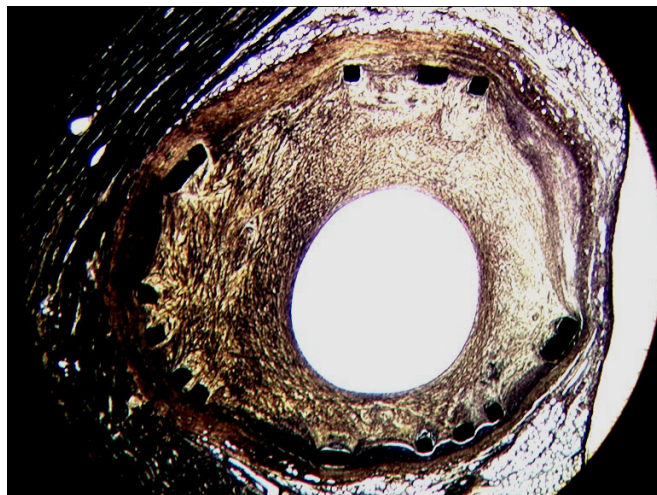
Deshalb muss der entsprechende Wirkstoff lokal appliziert werden. Dazu gibt es verschiedene Möglichkeiten. So kann beispielsweise ein mit Arzneistoff beschichteter Stent implantiert [18-25], ein mit Arzneistoff beschichteter Ballon zur Dilatation verwendet [26] oder die Wirksubstanz zusammen mit dem Kontrastmittel durch spezielle Katheter direkt in das Koronargefäß injiziert werden [27,28].

Handelsübliche wirkstoffbeschichtete Stents stehen nach Implantation in direktem Kontakt zur Gefäßwand und setzen den Wirkstoff kontinuierlich frei. Bei zu weiten Stentmaschen besteht allerdings die Gefahr einer zu dicken Endothelüberwachsung, die das Gefäßlumen wieder einengen könnte. Des Weiteren ist eine Restenose nicht immer genau auf das mit Stent versehene Gefäßsegment beschränkt [29] und kann auch bei Ballondilatation ohne Stentimplantation oder an bereits früher implantierten Stents auftreten.

In diesen Fällen bieten sich die direkte Beschichtung der Ballonkatheter mit dem Wirkstoff beziehungsweise die Wirkstoffgabe gleich mit dem Kontrastmittel an.

Abbildung 3:

Restenose nach  
Ballondilatation und  
Stentimplantation



Querschnitt durch eine Schweinekoronararterie 4 Wochen nach Stentimplantation – Weiß: verbliebenes Gefäßlumen; Schwarze Rechtecke: Stentstreben (quer geschnitten) markieren ursprüngliches Gefäßlumen; Dazwischen: Neointima verengt das Gefäßlumen erneut.

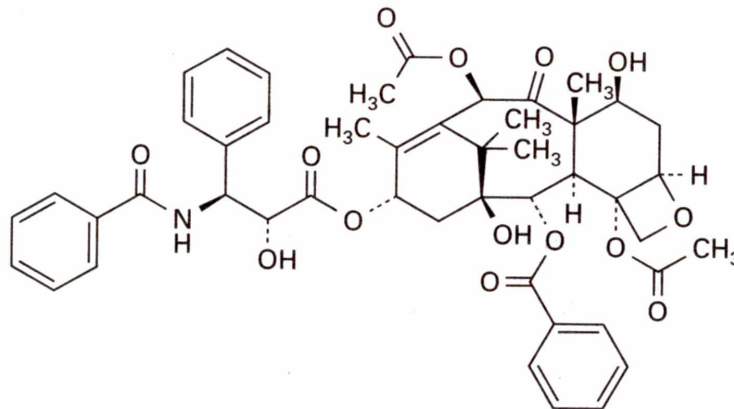
## 1.2. Das Zytostatikum Paclitaxel

Im Rahmen dieser Arbeit wurde als antiproliferativ wirksame Substanz das Zytostatikum Paclitaxel [30-34] (siehe Abbildung 4) verwendet, das in der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) vorkommt und aus dieser auch 1969 erstmalig isoliert wurde [30]. Der nur 3 bis 8 m große, dürre Baum, der im Nordosten der USA vor allem im Unterholz größerer Nadelbäume wächst, ist relativ selten und die Wirkstoffkonzentration in seiner Rinde außerdem sehr gering. Deshalb wird Paclitaxel inzwischen partialsynthetisch aus dem in den Nadeln europäischer Eibenarten vorhandenen Baccatin III hergestellt [35] oder biotechnologisch aus Pflanzenzellkulturen (Eibenzellen) gewonnen. In Deutschland wurde Paclitaxel erstmals 1993 unter dem Handelsnamen Taxol<sup>®</sup> zur Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen.

### 1.2.1. Strukturformel

Abbildung 4:

Strukturformel  
Paclitaxel



(2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-1,2a,3,4,4a,6,9,10,11,12,12a,12b-Dodecahydro-4,6,9,11,12,12b-hexahydroxy-4a,8,13,13-tetramethyl-7,11-methano-5H-cyclodeca[3,4]benz[1,2-b]oxet-5-on-6,12b-diacetat-12-benzoat-9-[(2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserinester]

Paclitaxel gehört zur Gruppe der Diterpen-Alkaloide vom Taxan-Typ. Das Grundgerüst besteht aus einem trizyklischen Ringsystem. In einer aus Phenylalanin entstandenen Seitenkette befindet sich ein amidartig gebundenes Stickstoffatom. Paclitaxel ist bei Raumtemperatur ein farbloser Feststoff mit der Molmasse 853,92 g/mol und dem Schmelzpunkt 217-223 °C. In Wasser ist es kaum löslich.

### **1.2.2. Wirkmechanismus**

Paclitaxel ist ein Mitosehemmstoff, der zunächst die Bildung der Mikrotubuli beschleunigt, dann aber an die  $\beta$ -Tubulinuntereinheit bindet und den Abbau der Kernspindeln blockiert [32,36-41]. Der für den Transport der Chromosomen in der Zelle unverzichtbare Umbau des Spindelapparates wird dadurch in der Folge verhindert, wodurch die Zellen schließlich absterben. Paclitaxel wirkt somit auf alle sich teilenden Zellen. Da sich Krebszellen aber besonders schnell teilen, sind sie auch stärker betroffen.

### **1.2.3. Einsatzmöglichkeiten**

In der Tumorthherapie wird Paclitaxel u.a. zur Behandlung von Ovarial- und Mammakarzinomen sowie bei Melanomen und beim Kaposi-Sarkom eingesetzt [31,42]. Die Dosierung beträgt als i.v.-Infusion 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Unverträglichkeitsreaktionen, die vorwiegend durch den im Taxol<sup>®</sup> enthaltenen Lösungsvermittler Cremophor EL hervorgerufen werden können [43], lassen sich durch Prämedikation mit Dexamethason sowie einem H<sub>1</sub>- und einem H<sub>2</sub>-Antihistaminikum verhindern. Darüber hinaus ist die Verträglichkeit von Paclitaxel vergleichsweise gut.

Der Wirkmechanismus verleiht der Substanz aber auch ein therapeutisches Potential gegen die überschießende Zellproliferation in der Gefäßwand nach Ballondilatation oder Stentimplantation [44-47], welche zur erneuten Verengung des Gefäßlumens führt. Paclitaxel ist eine sehr lipophile Substanz, die schnell in die Gefäßwand

aufgenommen wird [48] und lange wirksam ist [49]. In Wasser ist Paclitaxel nahezu unlöslich und zudem noch sehr instabil.

Die einzige für die Anwendung am Menschen zugelassene Formulierung (Taxol®) ist wasserfrei und enthält eine lösungsvermittelnde Substanz, die bei Verdünnung mit Wasser zur Bildung von Mizellen führt. Diese enthalten den lipophilen Wirkstoff im Zentrum und sind nach außen hydrophil. Dadurch wird die Aufnahme von Paclitaxel in Zellen verzögert [50]. Es zeigte sich, dass bei Einsatz bestimmter Röntgenkontrastmittel als Lösemittel auf Mizellbildner verzichtet werden kann, was sie als potentielle Wirkstoffträger sehr interessant macht.

Die quantitative Analytik der Substanz Paclitaxel aus diesen Zubereitungen kann schnell, empfindlich und selektiv mittels HPLC (high performance liquid chromatography) erfolgen.



### **1.3. Kontrastmittel als Diagnostika**

Kontrastmittel werden als diagnostische Hilfsmittel bei bildgebenden Verfahren, wie Röntgendiagnostik, Kernspintomographie und Sonographie, eingesetzt. Sie verbessern die Darstellung ausgewählter Strukturen und Funktionen des Körpers, indem sie das Signal, das in der jeweiligen Untersuchung registriert wird, modifizieren.

#### **1.3.1. Röntgenkontrastmittel**

Röntgenkontrastmittel kommen als diagnostische Hilfsmittel in der Röntgendiagnostik zum Einsatz. Sie werden unter anderem zur röntgenologischen Darstellung von Hohlorganen und Hohlräumen des Körpers, aber auch zur selektiven Darstellung erkrankter Strukturen im menschlichen Organismus genutzt, weil sie dort für eine bestimmte Zeit deutlich sichtbar sind, während ihre Konzentration in gesunden Geweben oft wesentlich niedriger bleibt. Sie können entweder direkt in die darzustellenden Organsysteme eingebracht oder indirekt über den Blutstrom zum Zielorgan befördert werden.

Röntgenkontrastmittel werden in positive und negative Kontrastmittel unterteilt. Negative Kontrastmittel sind Gase (Luft, CO<sub>2</sub>), die Röntgenstrahlen schwächer als Körperstrukturen absorbieren. Sie werden heute nur noch selten eingesetzt. Positive Kontrastmittel enthalten Elemente mit hoher Ordnungszahl, die Röntgenstrahlen stärker als körpereigenes Gewebe absorbieren und im Bild deshalb dichter dargestellt werden. Neben Bariumsulfat, das als Suspension zur röntgenologischen Darstellung des Magen-Darm-Kanals zum Einsatz kommt, werden ausschließlich iodhaltige Präparate verwendet [51].

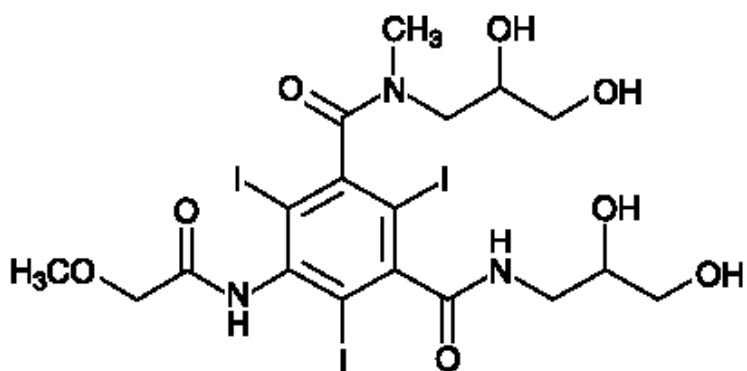
Die iodhaltigen Röntgenkontrastmittel werden (chemisch unkorrekt) nach Anzahl ihrer aromatischen beziehungsweise heterozyklischen Ringe in „monomere“ und „dimere“ Verbindungen unterschieden und enthalten 2 bis 3 Iodatome pro Ring. Eine hohe Iodkonzentration ermöglicht eine gute Kontrastdarstellung im Röntgenbild. Substanzen zur intravasalen Applikation müssen ferner gut wasserlöslich sein.

Ionische Röntgenkontrastmittel enthalten deshalb eine zur Salzbildung befähigte Carboxylgruppe, während nichtionische Kontrastmittel über verzweigte Seitenketten mit mehreren Hydroxylgruppen verfügen. Im allgemeinen gelten die nichtionischen Kontrastmittel als besser verträglich [52,53]. Die Osmolarität des Kontrastmittels darf bei intravenöser Applikation nicht zu hoch sein, weil sonst dessen Verträglichkeit negativ beeinflusst würde [54]. Eine möglichst niedrige Viskosität ist vorteilhaft für die Applizierbarkeit durch Katheter oder auch beim Spritzen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Ultravist® der Schering AG Berlin verwendet. Das auf Iopromid (siehe Abbildung 5) basierende Kontrastmittel gehört zu den „monomeren“, nicht ionischen Röntgenkontrastmitteln.

Abbildung 5:

Strukturformel Iopromid



(±)-N,N-Bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiod-5-(2-methoxyacetamido)-N-methylisophthalamid

### 1.3.2. Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch Kernspintomographie ist ein modernes bildgebendes Verfahren, völlig schmerzlos, frei von Nebenwirkungen und führt anders als die konventionelle Röntgendiagnostik und die Computertomographie nicht zu einer Röntgenstrahlenexposition des Patienten. Dieser liegt dabei in einer tunnelähnlichen Röhre, in der Feldstärken von bis zu 3 Tesla erreicht werden. Er darf keine metallischen Gegenstände bei sich tragen, muss absolut ruhig liegen und trägt

einen Gehörschutz gegen die lauten Klopfgeräusche, die vom Gerät erzeugt werden. Eine Kontraindikation zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie liegt bei Patienten vor, die einen Herzschrittmacher tragen. Patienten, die im Bereich des Kopfes an den Gefäßen operiert wurden und metallische Gefäßclips tragen, sind nur eingeschränkt untersuchungsfähig.

Die Bildentstehung bei der Magnetresonanztomographie basiert auf den schwach magnetischen Eigenschaften der Atomkerne des Wasserstoffes und deren unterschiedlicher Verteilung in biologischen Geweben. Die Wasserstoffkerne des menschlichen Körpers werden zuerst in einem starken Magnetfeld einheitlich ausgerichtet und dann mit Hilfe elektromagnetischer Wechselfelder abgelenkt. Anschließend kippen sie wieder in ihre Ruhelage zurück und senden dabei selbst kurzzeitig elektromagnetische Wellen aus, die im Tomographen gemessen und von einem Computer in ein Bild umgewandelt werden. Der menschliche Körper kann dabei in jeder beliebigen Schichtebene dargestellt werden, was zu zusätzlichen Informationen über Krankheitsprozesse führt.

Anwendung findet die Magnetresonanztomographie u.a. zur Beurteilung des Gehirns, des Spinalkanals und des Rückenmarkes, um entzündliche, tumoröse oder gefäßbedingte Schäden nachzuweisen oder auszuschließen. Auch zur Untersuchung von Gelenken und Leber besitzt sie einen hohen Stellenwert.

Besonders interessant ist sie ebenfalls für Untersuchungen am Herzen, da hier krankhafte Veränderungen oft erst nach Auftreten von typischen Symptomen und damit zu spät entdeckt werden. Es ist unter anderem möglich, die Herzdurchblutung und das Narbengewebe nach Herzinfarkten darzustellen. Dadurch können Beschwerden unklarer Ursache, wie etwa Engegefühl in der Herzgegend oder Kurzatmigkeit abgeklärt oder Ausmaß und Lage eines Herzinfarktes dargestellt werden. Auch die Beurteilung von angeborenen oder erworbenen Herzfehlern ist möglich.

Aufgrund der sehr vielfältigen und heute noch nicht einmal ausgereizten Einsatzmöglichkeiten der Magnetresonanztomographie gilt diese Untersuchungsmethode als ein entscheidender Durchbruch in der Medizin.

Bei der Magnetresonanztomographie werden keine iodhaltigen Kontrastmittel eingesetzt, sondern Gadoliniumchelate-Komplexe, Manganverbindungen und Eisenoxidnanopartikel. Diese Substanzen enthalten im Gegensatz zu den wasserlöslichen, iodhaltigen Röntgenkontrastmitteln meist keine aromatischen Strukturen. Sie werden nicht selbst direkt im Bild sichtbar, sondern beeinflussen infolge ihrer paramagnetischen Eigenschaften die Relaxationszeiten der Protonen und verbessern dadurch die diagnostische Wertigkeit der Magnetresonanztomographie.

Gadoliniumchelate sind paramagnetische Kontrastmittel zur T1-gewichteten Magnetresonanztomographie. In freier Form ist Gadolinium toxisch und wird deshalb nur als Chelatkomplex eingesetzt. In der direkten Umgebung des Kontrastmittels werden die Relaxationszeiten der Protonen verkürzt, was bei richtiger Konzentration zur helleren, signalreicheren Darstellung der Strukturen führt. Durch Gadoliniumchelate können unter anderem Tumore, Abszesse oder Infarkte im Gehirn, Leberläsionen sowie Gefäße und Blutfluss sichtbar gemacht werden.

Superparamagnetisches Eisen (II/III)-oxid führt im Gewebe lokal zur Störung des Magnetfeldes. Dadurch kommt es an diesen Stellen zur Abschwächung oder Auslöschung des MRT-Signals. Superparamagnetisches Eisen (II/III)-oxid wird hauptsächlich in der T2-gewichteten Magnetresonanztomographie verwendet. In welchen Zellstrukturen sich die Magnetite spezifisch anreichern, hängt vorrangig von ihrer Partikelgröße und Beschichtung ab [55,56]. Größere Eisenoxidpartikel von etwa 300 nm Durchmesser kommen, oral [57] oder rektal verabreicht, als darmspezifische Kontrastmittel zum Einsatz. Magnetite mit einem Teilchendurchmesser bis 150 nm werden in den phagozytierenden Kupfferschen Sternzellen der Leber gespeichert [58]. Tumore, Metastasen oder Zysten heben sich hell (also signalreich) vom signalärmeren, gesunden Lebergewebe ab. Kleinere Eisenoxidnanopartikel bis 30 nm Durchmesser werden unter der Abkürzung USPIO (ultra-small-particulate iron oxide) als Gefäß-Kontrastmittel [59] sowie zur Erkennung von Lymphknoten-Metastasen [60,61] entwickelt.

Das in dieser Arbeit verwendete Resovist® der Schering AG Berlin ist ein leberspezifisches Kontrastmittel auf Eisen(II/III)-oxid-Basis. Es wird zur Detektion und Charakterisierung besonders kleiner Läsionen der Leber eingesetzt [62]. Resovist® ist ein sogenanntes superparamagnetisches Kontrastmittel und ermöglicht eine bessere Unterscheidung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Lebergewebe im Vergleich zu Untersuchungen mit unspezifischeren Kontrastmitteln [62]. Resovist® besteht aus kristallinen Eisenoxid-Kernen, die von einer Carboxydextranschicht ummantelt sind. Dadurch wird die Stabilität der kolloidalen wässrigen Suspension gewährleistet und eine Aggregation verhindert. Der durchschnittliche Durchmesser der Kerne liegt bei 3 bis 5 nm, der Gesamtdurchmesser der ummantelten Partikel bei ungefähr 60 nm. Sie sind damit deutlich kleiner als Erythrozyten. Die Eisenoxidpartikel werden durch Phagozytose sehr schnell in die Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) der Leber und Milz aufgenommen. Da die meisten malignen Lebertumore keine RES-Zellen enthalten, nehmen sie keine Eisenoxidpartikel auf. Überall dort, wo Resovist® aufgenommen wird, tritt ein Signalverlust auf, woraus ein Kontrast zwischen Läsionen, Gallengängen und Blutgefäßen, die bei geeigneten Messbedingungen hell erscheinen, und dem umgebenden Gewebe (dunkel) resultiert. Anschließend werden die Eisen-(II/III)-oxid-Partikel in nicht superparamagnetische Eisenverbindungen umgewandelt und in den natürlichen Eisenpool des Körpers aufgenommen. Das Carboxydextran wird zu etwa 70 Prozent unmetabolisiert über die Nieren, zu etwa 30 Prozent metabolisiert ausgeschieden.

### **1.3.3. Kontrastmittel als potentielle Wirkstoffträger**

Kontrastmittel dienen bei bildgebenden Verfahren zur verbesserten Darstellung ausgewählter Strukturen und Funktionen des Körpers. Oft handelt es sich dabei um die Abgrenzung erkrankter oder entarteter Strukturen vom umgebenden gesunden Gewebe. Da Kontrastmittel sich in Abhängigkeit von ihren Eigenschaften und der Verabreichungsweise spezifisch in bestimmten Zellstrukturen anreichern oder gut sichtbar in Geweben oder Körperhöhlen platziert werden können, bieten sie sich geradezu als Wirkstoffträger an. Gerade für Zytostatika, die aufgrund ihrer Toxizität Probleme verursachen, könnten Kontrastmittel zur lokalen Applikation gute Dienste

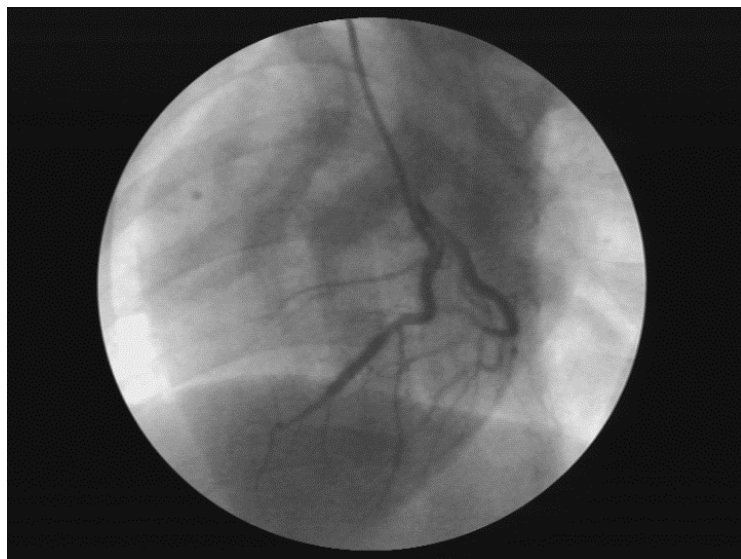
leisten. Denkbar ist auf diesem Wege unter anderem ein gezielter Wirkstofftransport in arteriosklerotische Plaques und in Tumore, beispielsweise im Gehirn.

Magnetite reichern sich in Hirntumoren an [63,64], was sie als potentielle Arzneistoffträger sehr attraktiv macht. Sie dringen dabei auch in Bereiche von Hirnerkrankungen vor, die keine ausgeprägte Blut-Hirn Schrankenstörung aufweisen. Aber auch ein Transport von Arzneistoffen in andere Gewebe (z.B. arteriosklerotische Plaques, MS-Herde), in denen sich diese MRT-Kontrastmittel anreichern, erscheint so möglich.

Auf einem Röntgenbild sieht man gewöhnlich keine Blutgefäße. Wenn man aber zur Angiographie eine iodhaltige Kontrastmittellösung durch spezielle Katheter selektiv injiziert, werden die Konturen der Koronararterien für einige Sekunden sichtbar (siehe Abbildung 6). Daher bieten sich die Röntgenkontrastmittel auch als potentielle Trägermedien für verschiedene Arzneistoffe an. So könnte zum Beispiel die antiproliferativ wirksame Substanz Paclitaxel zur Restenoseprävention nach Ballondilatation oder Stentimplantation an ihren Wirkort, die Gefäßwände, gebracht werden.

Abbildung 6:

Röntgenkontrastmittel  
zeichnen nach Applikation  
die Koronararterien nach



## **1.4. Aufgabenstellung und Zielsetzung**

Im Rahmen eines größeren Forschungsprojektes werden Möglichkeiten für eine lokale Therapie oder Prophylaxe von Arterienverengungen und Gefäßverschlüssen untersucht. Aufgabe dieser Arbeit war die Prüfung, ob sich der für diesen Zweck geeignete Wirkstoff Paclitaxel in ausreichender Menge auf Ballonkatheter aufbringen, in Röntgenkontrastmitteln lösen oder an Eisenoxidkolloide adsorbieren lässt und ob derartige Zubereitungen aus pharmazeutischer Sicht gegebenenfalls für die medizinische Anwendung geeignet sind.