

Aus der Klinik für molekulare und klinische Kardiologie  
Franz Volhard Klinik am Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin  
Charité, Campus Buch & Campus Virchow-Klinikum  
Universitätsmedizin Berlin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Rainer Dietz

**Interventionelle Behandlungsstrategie der multivaskulären  
Atherosklerose bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach  
Innere Medizin

von

Herrn Dr. med. C. Michael Gross  
geboren am 17.10.1962 in Reutlingen

Dekan: Prof. Dr. M. Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. Harald-Horst Tillmans  
2. Prof. Dr. Johannes Mann

Inhaltsverzeichnis	2
1. Vorwort	5
2. Zusammenfassung	7
3. Einleitung	12
3.1. Prävalenz und Bedeutung der nicht-koronaren Atherosklerose	14
3.1.1. Zerebrovaskuläre Atherosklerose	14
3.1.2. Aortale Atherosklerose	15
3.1.3. Renovaskuläre Atherosklerose	16
3.1.4. Peripher-arterielle Atherosklerose	20
3.2. Gemeinsame Prävalenz und prognostische Aspekte der nicht-koronaren atherosklerotischen Gefäßerkrankung mit der koronaren Atherosklerose	
4. Eigene Arbeiten	27
4.1. Projekt 1 und 2 (P1,P2): Prävalenz und Korrelation des Schweregrades der renovaskulären Erkrankung (RE) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK)	
4.1.1. Einleitung und Fragestellung	27
4.1.2. Methode	27
4.1.3. Ergebnisse	28
4.1.4. Reprint P1 und P2	30
4.2. Auswirkung eines hoch aktivierten Renin-Angiotensin-Systems auf Blutdruck und Endorganschaden im Tierexperiment und Expressionsmuster des Angiotensin II Typ 1-Rezeptors in humanen koronaren Plaques	
4.2.1. Einleitung und Fragestellung	31
4.2.2. Methode	35
4.2.3. Ergebnisse	35
4.2.4. Reprint P3, P4 und P5	45
4.3. Projekt 6,7 und 2 (P6,P7 und P2): Evaluierung der hämodynamischen Bedeutung der renalen Atherosklerose und deren Beeinflussbarkeit durch die perkutane interventionelle Therapie	
4.3.1. Einleitung und Fragestellung	46

4.3.2. Methode	47
4.3.3. Ergebnisse	49
4.3.4. Reprint P6 und P7	55
4.4. Projekt 8 und 9 (P8 und P9): Perkutane transluminale Ballonangioplastie (PTA) mit elektiver Stentimplantation bei symptomatischer und asymptomatischer Stenose der Arteria carotis bei Patienten mit begleitender, schwerer koronarer oder valvulärer Herzerkrankung	
4.4.1. Einleitung und Fragestellung	56
4.4.2. Methode	58
4.4.3. Ergebnisse	59
4.4.4. Reprint P8 und P9	65
4.5. Projekt 10 bis 15 (P10, P11, P12, P13, P14, P15): Prävention und Therapie der Restenose und In-Stent-Restenose (ISR) in der interventionellen Therapie der koronaren Herzerkrankung	
4.5.1. Einleitung	66
4.6. Projekt 10 und 11 (P10 und P11): Der Einfluss der passiven Goldbeschichtung sowie eines unterschiedlichen Stentdesigns auf die neointimale Proliferation	
	76
4.6.1. Einleitung	76
4.6.2. Methode	76
4.6.3. Ergebnisse	77
4.6.4. Reprint P10 und P11	79
4.7. Projekt 12 und 13 (P12 und P13): Der Einfluss der Entzündungsreaktion am Beispiel des Toll-like-Rezeptor (TL-9)-Promotorpolymorphismus sowie des E-Selektin-(SER)-128-Arg-Genpolymorphismus auf den Restenoseprozess	
4.7.1. Einleitung	80
4.7.2. Methode	81
4.7.3. Ergebnisse	81
4.7.4. Reprint P12 und P13	84

4.8. Projekt P14 (P14): Der Einfluss der Proliferation und Migration am Beispiel des Intron-6-G/T- c-myb-Polymorphismus auf die In-Stent-Restenose	
4.8.1. Einleitung	85
4.8.2. Methode	85
4.8.3. Ergebnisse	86
4.8.4. Reprint P14	87
4.9. Projekt P15 (P15): Die Behandlung der In-Stent-Restenose in Koronararterien mit kleinem Gefäßdurchmesser: Klinischer Verlauf und angiographische Langzeitergebnisse	
4.9.1. Einleitung	88
4.9.2. Methode	88
4.9.3. Ergebnisse	89
4.9.4. Reprint P15	91
4.10. Projekt P16 (P16): Progressionsprävalenz der koronaren Herzerkrankung durch eine intensivierete LDL-Cholesterin Therapie: Der Einfluss der LDL-Senkung auf die Plaquemorphologie und das Plaquevolumen	
4.10.1 Einleitung	92
4.10.2 Methode	92
4.10.3 Ergebnisse	93
4.10.4 Reprint P16	96
5. Diskussion	97
6. Ausblick	115
7. Literaturverzeichnis	118
8. Eidesstattliche Versicherung	137
9. Danksagung	138

## **8. Eidesstattliche Versicherung**

Gemäß der Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, an Eides statt:

- dass keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind
- dass weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde
- dass die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst und die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden
- dass die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften sowie die Literatur vollständig angegeben sind
- dass mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist

Berlin, den 01.11.2005     Dr. C. Michael Gross

## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Chef und Lehrer Prof. Dr. Rainer Dietz. Seine jahrelange wissenschaftliche Unterstützung, sein menschlicher Rat und seine außerordentliche Fürsorge haben diese wissenschaftliche Arbeit möglich gemacht. Die ständige Begleitung der unterschiedlichen Projekte durch ihn, erlaubte eine fruchtbare, intensive und erkenntnisreiche Diskussion, die notwendig ist, klinische interventionelle Projekte sicher und erfolgreich umzusetzen.

Meinen Freunden und Lehrern des interventionellen Armentariums, Herrn Dr. Jürgen Waigand und Herrn Dr. Frank Uhlich, bin ich ebenfalls zu besonderem Dank verpflichtet. Ohne sie wäre diese Arbeit, durch ihre vorbehaltlose und immerwährende Unterstützung, nicht möglich gewesen. Dies gilt insbesondere auch für meinen treuen Freund Herrn Dr. Jochen Krämer. Mit ihm habe ich seit 1996 zusammengearbeitet. Diese Arbeit ist das Ergebnis von vielen gemeinsamen Diskussionen, Anregungen und großer Einsatzfreude, begleitet von Freude und Spaß, wissenschaftliche Fragen anzugehen.

Frau Sibylle Schmidt hat meine Arbeit durch ihren großen Einsatz bei der Durchführung der Studien, durch ihre kollegiale Zusammenarbeit und die vielen kritischen Anmerkungen, sehr unterstützt. Sie ist zu einer wichtigen Persönlichkeit im wissenschaftlichen und klinischen Alltag geworden. Auch im privaten Bereich konnte sie mir in schwieriger Zeit wertvolle Ratschläge geben.

Hervorheben möchte ich auch die Unterstützung durch Prof. Friedrich C. Luft. Ohne seine kritischen Anmerkungen, sein enormes wissenschaftliches, klinisches und pathophysiologisches Wissen, wären die Teilprojekte der renovaskulären Atherosklerose nicht möglich gewesen. Seine uneigennützig Art mir zu helfen war beispiellos.

Meinem Vetter Herrn Dr. Hans-Otto Mittelmeier verdanke ich das pathologische Verständnis für die koronare und nicht-koronaren Atherosklerose und die Möglichkeiten der histologischen und immunhistologischen Diagnostik. Er hat es immer verstanden die Pathologie der Atherosklerose so aufregend darzustellen, dass die Beschäftigung mit der Thematik für einen klinisch tätigen Interventionalisten sinnvoll und wertvoll erschien.

Die wissenschaftlichen Arbeiten sind das Ergebnis von Kollaborationen. Ohne die Hilfe von vielen Kollegen wären die Ergebnisse nicht entstanden. Besonders hervorheben möchte ich Frau Dr. Jane Müller, Dr. Stefan Gerbaulet, Dr. Jürgen

Bohlender, Dr. Heike Olthoff, Dr. Oliver Weingärtner, Dr. Mudather Gailani und Dr. Michael Praus.

Meiner Mutter Eleonora Gross und meinen Schwestern Ellen und Sigrid möchte ich danken, dass Sie immer für mich da waren, dass Sie soviel Liebe und Zeit für mich aufgebracht haben. Meinem Sohn Constantin, obwohl noch so jung, verdanke ich Freude und Spaß des Alltages. Beides sind notwendig Voraussetzungen, um die wissenschaftlichen Mühen aufnehmen zu können.