

## 5 Ergebnisse

Alle Daten in Text und Abbildungen sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM angegeben. Eine Auflistung aller Rohdaten, Mittelwerte und Standardabweichungen ist in den Datentabellen im Anhang verzeichnet. Die errechneten P-Werte sind ebenfalls im Anhang verzeichnet.

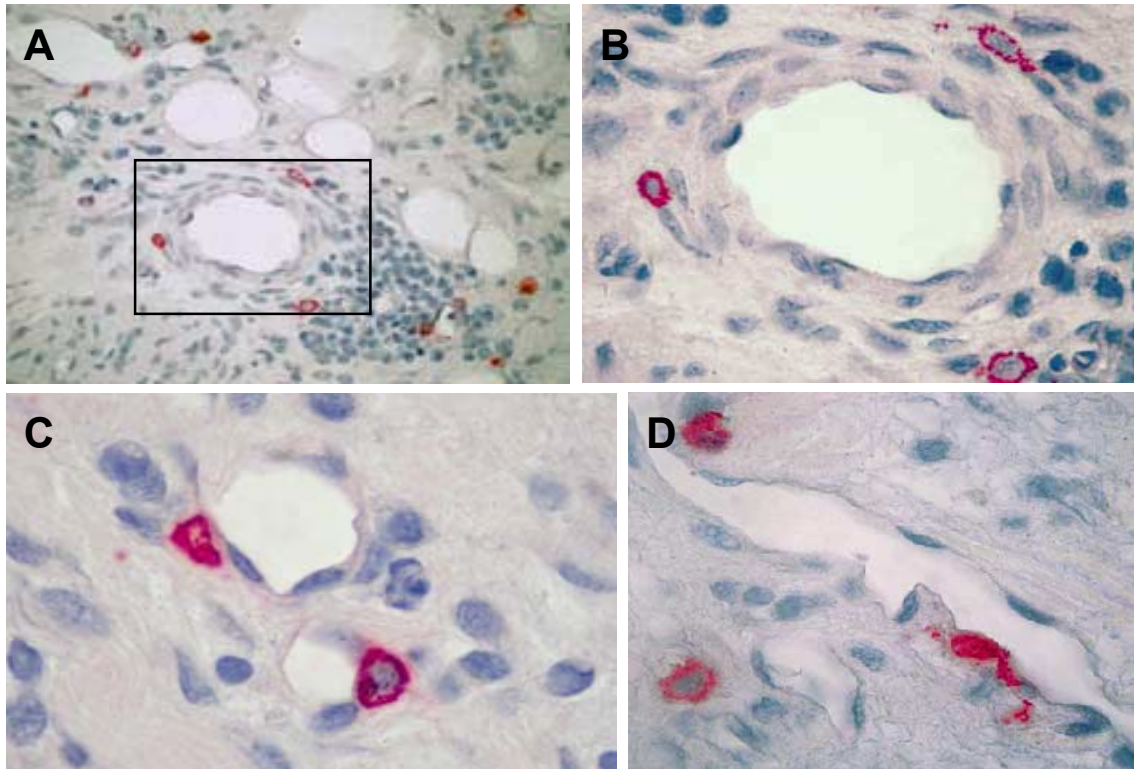
### 5.1 Injury Score

Weder innerhalb der gleichen Zeitgruppen (z.B. C-Tiere der VEGF-Gruppe versus C-Tiere der LacZ-Gruppe) noch im Gesamt-Injury Score (alle VEGF-Masterquerschnitte versus alle LacZ-Masterquerschnitte) unterschieden sich die behandelten Gefäße signifikant: Gesamt-Injury Score: VEGF  $1,78 \pm 0,12$  versus LacZ  $1,80 \pm 0,09$ ;  $p = 0,8714$ .

### 5.2 Vascular Endothelial Growth Factor

#### Immunhistochemie

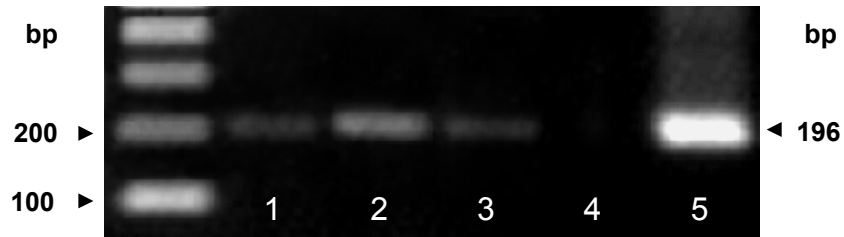
VEGF-Protein konnte sowohl in LacZ- als auch in VEGF-transfizierten Masterquerschnitten detektiert werden, was dadurch erklärt werden kann, dass Ballondilatation und Verletzung durch den Nadelinjektionskatheter die Expression von endogenem VEGF provozieren, der für die Immunhistochemie verwendete Antikörper jedoch nicht zwischen endogenem (porcinem) und transfiziertem (humanem) VEGF<sub>165</sub> unterscheiden kann. Semiquantitativ zeigte sich jedoch zu späteren Zeitpunkten nach PTCA und Gentransfer (14 Tage) eine Überexpression des VEGF-Proteins in der Adventitia der VEGF-transfizierten Gefäße, vor allem im Zytosol adventitieller Zellen in unmittelbarer Umgebung von Mikrogefäßen. In der Intima+Media konnte nur bei fünf Masterquerschnitten eine positive Färbung entdeckt werden. Überwiegend handelte es sich um Perizyten und perivaskuläre Fibroblasten, in denen das Protein nachgewiesen werden konnte. Zwar konnten in allen Zeitgruppen spezifisch gefärbte, VEGF-exprimierende Zellen detektiert werden, an den Tagen 7 und 14 nach Intervention schienen jedoch die Höhepunkte der VEGF-Expression erreicht zu sein.



**Abb. 17: VEGF-Immunhistochemie.** A) VEGF-transfizierte Koronarie am Tag 14 nach Dilatation und Gentransfer, Ausschnitt aus der Adventitia. B + C + D) Positive Zellen waren überwiegend in der unmittelbaren Umgebung von adventitiellen Mikrogefäßen zu finden.

### RT-PCR

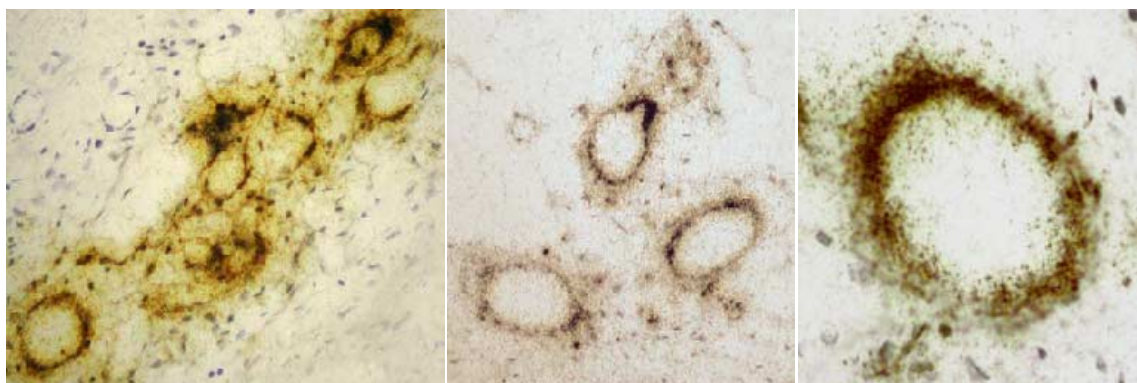
Da zur Etablierung der RNA-Extraktion aus formalinfixierten und in Paraffin eingebetteten Arterien sehr viel Gewebe notwendig war, konnte am Ende nicht mehr aus allen Proben VEGF-mRNA extrahiert werden. Die Quantität der gewonnenen RNA je Probe war sehr gering und die Reinheit häufig außerhalb des akzeptablen Bereichs. Mit dieser Methode sollte jedoch lediglich der Beweis erbracht werden, dass das verwendete VEGF-Plasmid tatsächlich von den Zellen aufgenommen und exprimiert wurde, der Anspruch der Quantifizierung wurde nicht erhoben. Der Nachweis der Expression gelang zu den Zeitpunkten 1, 7 und 14 Tage nach VEGF-Gentransfer, die stärkste Bande wurde jedoch nach 7 Tagen detektiert. In keiner der Proben der Tiergruppe E konnte die RNA des transfizierten VEGF<sub>165</sub> nachgewiesen werden, so dass angenommen werden kann, dass die transiente Expression zu diesem Zeitpunkt bereits vorüber war. Des weiteren wurde weder in Kontrollgefäßen noch in LacZ-behandelten Gefäßen der untersuchten C-Gruppe VEGF-Transgen-RNA nachgewiesen, so dass Kreuztransfektionen ausgeschlossen werden konnten.



**Abb. 18: VEGF-Expression.** Nachweis des VEGF<sub>165</sub>-Transgens durch RNA-Extraktion, RT-PCR und anschließende Gelelektrophorese auf einem 2 %-igen Agarose-Gel mit Ethidiumbromid. Die Expression des Transgens war nachzuweisen nach einem Tag (1), nach 7 Tagen (2) und nach 14 Tagen (3). Nach 28 Tagen konnte keine VEGF-Expression mehr detektiert werden (4). Links eine 100 bp-DNA-Leiter zur Orientierung, rechts das für den Gentransfer verwendete Plasmid als Positivkontrolle.

### ***In Situ*-Hybridisierung**

Da mit der durchgeführten Methode der RT-PCR lediglich das Vorhandensein von VEGF-mRNA geprüft werden konnte, nicht jedoch, in welchem Kompartiment oder Zelltyp die Expression von VEGF-mRNA stattfand, wurde eine *in Situ*-Hybridisierung mit radioaktiv markierten Sonden durchgeführt. Bei dieser Methode konnte jedoch abermals nicht zwischen endogenem (porcinen) und transgenem (humanen) VEGF unterschieden werden. Als Negativkontrolle bei dieser Methode dienten die mit der "Sense"-Sonde inkubierten Querschnitte. Sowohl in der LacZ- als auch in der VEGF-Gruppe konnten positive Signale detektiert werden, und auch in unverletzten Kontrollgefäßen wurde in drei Fällen ein positives Signal beobachtet, während die gleichen Querschnitte mit der "Sense"-Sonde inkubiert keine

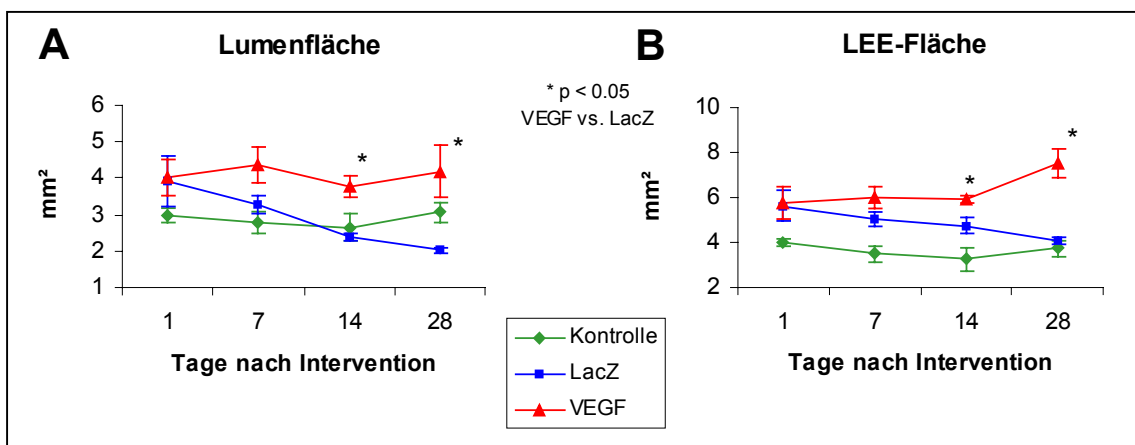


**Abb. 19: Lokalisation der VEGF-mRNA.** Mikrogefäße in der Adventitia VEGF-transfizierter Koronarien 7 Tage nach Intervention: autoradiographische Signale in Endothelzellen und Perizyten waren vor allem zu diesem Zeitpunkt vorhanden, zu früheren oder späteren Zeitpunkten war nur in Ausnahmefällen VEGF-mRNA mit dieser Methode nachweisbar.

zellulären oder strukturellen Häufungen erkennen ließen (eine leichte Hintergrund-Hybridisierung war auf allen Objektträgern vorhanden). Semiquantitativ zeigte sich erneut eine mRNA-Überexpression in der Adventitia VEGF-transfizierter Gefäße. Besonders häufig waren positive Signale in der C-Gruppe anzutreffen, was mit den Ergebnissen der RT-PCR übereinstimmt, doch auch in der A-, D- und E-Gruppe waren vereinzelt positive Signale erkennbar. Auch mit dieser Methode konnten Perizyten als VEGF-positiv ausgemacht werden, häufiger jedoch schienen es Endothelzellen zu sein, in denen sich die schwarzbraunen Silberpartikel angereichert hatten.

### 5.3 Morphometrie

Einen Tag nach Ballondilatation waren die **Lumenflächen** (Abb. 20 A) von VEGF- und LacZ-Gruppe erwartungsgemäß größer als die mittlere Lumenfläche undilatierter Kontrollarterien, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. VEGF- und LacZ-Gruppe unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt kaum. Ab Tag 7 nach Intervention war in der LacZ-Gruppe ein Abwärtstrend zu beobachten, der bis Tag 28 anhielt, so dass bereits ab Tag 14 nach Intervention die Lumenfläche der LacZ-behandelten Gefäße kleiner war als die unverletzter Kontrollarterien. Die Lumenfläche der VEGF-behandelten Gefäße hielt sich ungefähr auf gleichem Niveau, so dass sich VEGF- und LacZ-Gruppe zu den Untersuchungszeitpunkten 14 und 28 Tage signifikant unterschieden. Die mittlere **Lamina elastica externa-Fläche** (Abb. 20 B) veränderte sich ähnlich wie die Lumenfläche, hier fiel der Durchschnittswert der LacZ-

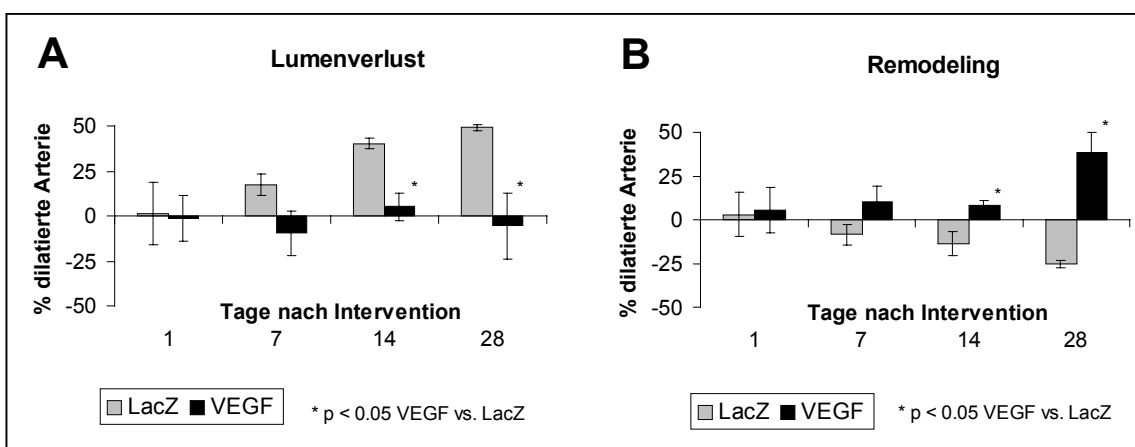


**Abb. 20: Lumenfläche & LEE-Fläche.** A) Entwicklung der Lumenfläche in mm². B) Lamina elastica externa-Fläche in mm² als Maß für arterielles Remodeling.

Gruppe jedoch zu keinem Untersuchungszeitpunkt unter den der Kontrollgruppe. Während in der VEGF-Gruppe positives Remodeling zu verzeichnen war, konnte in der LacZ-Gruppe negatives Remodeling beobachtet werden. VEGF- und LacZ-Gruppe unterschieden sich am Tag 14 und 28 signifikant.

Um die Verluste bzw. Zunahmen von Lumen- und LEE-Fläche in Prozent auszudrücken, unabhängig von elastischen Rückstellkräften („elastic recoil“), wurden zunächst Referenzwerte geschaffen. Dazu wurden die Lumen-/LEE-Flächen-Messergebnisse der ballondilatierten A-Tiere (sowohl VEGF- als auch LacZ-behandelte Gefäße) zur Berechnung des Referenzwerts zusammengefasst. Der Referenzwert (siehe Anhang) errechnete sich somit aus Messwerten von ballondilatierten, NIC-verletzten, gentransfizierten Gefäßen (zu diesem frühen Zeitpunkt war noch keine Auswirkung des Gentransfers zu erwarten), bei denen das „elastische recoil“ schon abgeschlossen war.

Der mittlere **Lumenverlust** in der LacZ-Gruppe (im Vergleich zum Referenzwert) betrug am Tag 28 49 %, während in der VEGF-Gruppe zum selben Zeitpunkt einen Lumengewinn von 5,4 % zu verzeichnen war. Noch deutlicher waren die Unterschiede beim **Remodeling**: hier erreichten die VEGF-behandelten Gefäße am Tag 28 ein Plus der LEE-Fläche von 38,2 % gegenüber dem Referenzwert, während in der LacZ-Gruppe ein Minus von 25,3 % der LEEF (negatives Remodeling) zu verzeichnen war. Sowohl beim Lumenverlust als auch beim

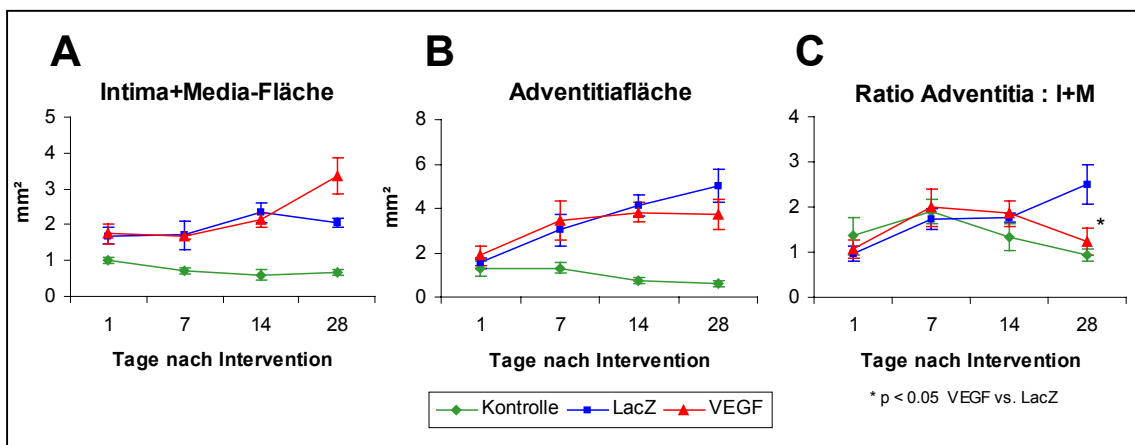


**Abb. 21: Lumenverlust & Remodeling.** A) Die Lumenverluste bezogen auf den Referenzwert einer dilatierten Arterie waren in der LacZ-Gruppe am Tag 14 und 28 nach Intervention signifikant größer als in der VEGF-Gruppe; negative Werte sind gleichbedeutend mit Lumenzuwachs. B) Positives Remodeling war in der VEGF-Gruppe 7, 14 und 28 Tage nach Intervention zu beobachten, während in der LacZ-Gruppe zur selben Zeit negatives Remodeling zu beobachten war.

Remodeling unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen signifikant am Tag 14 und 28 nach Intervention.

Der Vergleich der ermittelten Werte für die kombinierte **Intima+Media-Fläche** und die **Adventitia** ergab zwar deutlich erhöhte Werte für die Behandlungsgruppen im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe, die Behandlungsgruppen untereinander unterschieden sich jedoch nicht signifikant. Auffällig war jedoch, dass in der LacZ-Gruppe die Adventitiafläche nach Intervention kontinuierlich zunahm, während die Flächenzunahme in der VEGF-Gruppe ab Tag 14 zum Stillstand kam.

Das **Größenverhältnis** von **Adventitia und Intima+Media-Fläche** war am Tag 28 in der LacZ-Gruppe jedoch signifikant zugunsten der Adventitia verschoben, während die VEGF-Gruppe sich den Werten der unbehandelten Kontrollgruppe näherte, die beiden Flächen in dieser Gruppe also im Verhältnis einer unverletzten Koronararterie an Größe zunahm.

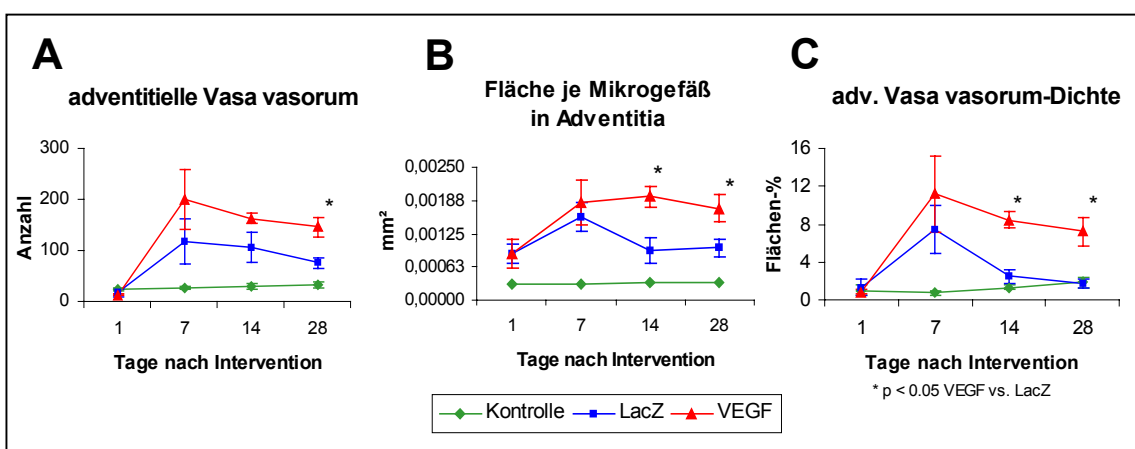


**Abb. 22: I+M-Fläche, Adventitiafläche, Flächen-Verhältnis.** A) kombinierte Intima+Media-Fläche in mm<sup>2</sup>. B) Adventitiafläche in mm<sup>2</sup>. C) Verhältnis von Adventitiafläche zu I+M-Fläche

In der Intima+Media der beiden Behandlungsgruppen wurden am Tag 1 und 7 nach Ballondilatation und Gentransfer keine Mikrogefäße gefunden. Von den Masterquerschnitten der 14 Tage-Tiere zeigten insgesamt nur drei Gefäße **Mikrogefäße in der Intima+Media**, davon ein Querschnitt der LacZ-Gruppe und zwei der VEGF-Gruppe. Und 28 Tage nach Intervention waren nur in fünf Gefäßen der LacZ-Gruppe und in drei der VEGF-Gruppe I+M-Mikrogefäße vorhanden, so dass keine aussagekräftigen Statistikwerte errechnet werden konnten. In den unbehandelten Kontrollgefäßen waren zu keinem Zeitpunkt Mikrogefäße in der

Media zu beobachten. Die Auswertung der I+M hinsichtlich Mikrogefäßanzahl, Mikrogefäßumfang (microvascular size index, MVSI), Mikrogefäßdichte, Endothelzellen und Proliferationsindex ist der Tabelle im Anhang zu entnehmen.

Die Anzahl der **Mikrogefäße in der Adventitia** nahm bei beiden Behandlungsgruppen nach Intervention zu, wobei die höchsten Werte am Tag 7 nach Intervention erhoben wurden. Zwar wiesen die VEGF-behandelten Gefäße mehr adventitielle Vasa vasorum auf, der Unterschied zur LacZ-Gruppe war zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht statistisch signifikant. Signifikante Unterschiede traten nur am Tag 28 auf, nachdem die Vv-Regression eingesetzt hatte und in der VEGF-Gruppe deutlich mehr Mikrogefäße vorhanden waren. Hinsichtlich ihrer mittleren Größe bzw. Fläche (**Fläche je Mikrogefäß in Adventitia**) unterschieden sich die adventitiellen Mikrogefäße der VEGF-Gruppe zunächst nicht von denen der LacZ-Gruppe, am Tag 14 und 28 nach Intervention waren die Vasa vasorum der VEGF-Gruppe jedoch deutlich größer, so dass der Unterschied zwischen VEGF- und LacZ-Gruppe zu diesen Zeitpunkten signifikant war. Die **adventitielle Vasa vasorum-Dichte**, also die Gesamt-Mikrogefäß-Fläche bezogen auf die vorhandene Adventitiafläche, nahm zunächst in beiden Behandlungsgruppen zu, und fiel ab Tag 14 wieder ab. In der Gruppe der LacZ-behandelten Gefäße lagen die Werte am Tag 28 unter denen unbehandelter Kontrollgefäße. Auch in der VEGF-Gruppe war eine Abnahme der Vv-Dichte zu beobachten, diese war aber signifikant geringer ausgeprägt als in der LacZ-Gruppe. Am Tag 14 und 28 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den VEGF-behandelten Gefäßen und den beiden anderen Vergleichsgruppen.

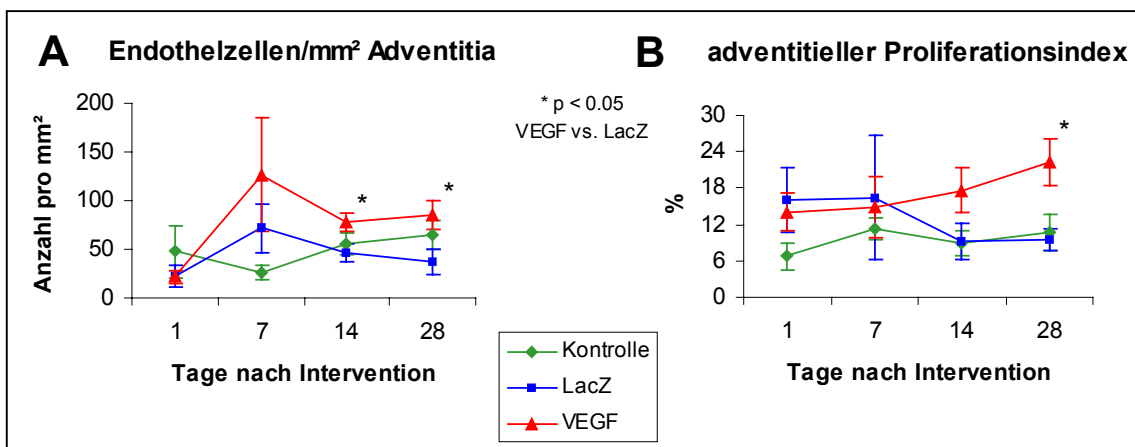


**Abb. 23: Adventitielle Vasa vasorum.** A) Anzahl der Mikrogefäße in der Adventitia. B) durchschnittliche Fläche je eines adventitiellen Mikrogefäßes in mm<sup>2</sup>. C) adventitielle Vasa vasorum-Dichte: Gesamt-Mikrogefäß-Fläche bezogen auf die Adventitiafläche.

## 5.4 Zellzahlen und extrazelluläre Matrix

Entsprechend der Anzahl der Mikrogefäße nahm auch die Anzahl der **Endothelzellen pro mm<sup>2</sup> Adventitiafläche** nach Intervention zu. Auch hier war der Höhepunkt am Tag 7 nach Intervention erreicht, danach fielen die Werte wieder ab. Im Falle der LacZ-behandelten Gefäße fiel die Endothelzellendichte am Tag 14 und 28 unter die der Kontrollgefäße und war statistisch signifikant geringer als in der VEGF-Gruppe.

Proliferierende adventitielle Endothelzellen wurden gezählt und ins Verhältnis gesetzt zur erhobenen Gesamt-Endothelzell-Zahl in der Adventitia (**adventitieller Proliferationsindex**). In der LacZ-Gruppe war der Anteil der proliferierenden Endothelzellen bereits am Tag 14 nach Intervention auf dem Niveau unbehandelter Kontrollgefäße, während der Proliferationsindex in der VEGF-Gruppe zu den Zeitpunkten 14 und 28 Tage zunahm. Wenngleich der Proliferationsindex 14 und 28 Tage nach Intervention in der VEGF-Gruppe deutlich größer war als in der LacZ-Gruppe, ergab sich nur am Tag 28 ein signifikanter Unterschied zwischen den



**Abb. 24: Endothelzellen.** A) Endothelzellen pro mm<sup>2</sup> Adventitia. B) adventitieller Proliferationsindex in %: Anteil der proliferierenden Endothelzellen an der Gesamt-Endothelzell-Zahl in der Adventitia.

Behandlungsgruppen aufgrund der hohen Standardfehler-Variation.

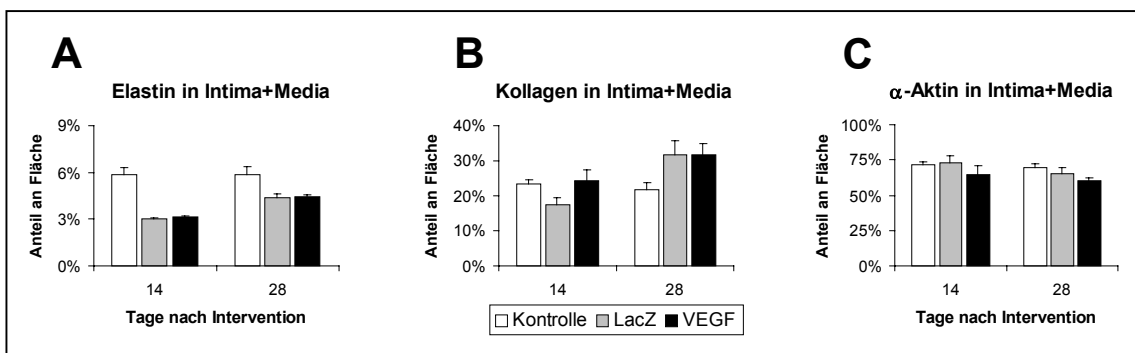
In der Intima+Media-Fläche wurde zum Zeitpunkt 14 und 28 Tage nach Intervention in beiden Behandlungsgruppen ein Elastingehalt festgestellt, der signifikant unter dem der unbehandelten Kontrollgefäße lag. Dies ist damit zu erklären, dass die ballondilatierten Gefäße



innerhalb der zwei bzw. vier Wochen seit Intervention eine Neointima gebildet hatten und dadurch die Referenzfläche größer war, der Hauptanteil der elastischen Fasern jedoch generell in der Lamina elastica interna gebündelt ist und diese sich nicht im gleichen Maße vergrößert wie die Intima+Media-Fläche nach Intervention. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren zu diesen Zeitpunkten kaum Unterschiede hinsichtlich des **Elastingehalts in Intima+Media** festzustellen.

Der Kollagengehalt war am Tag 14 nach Intervention in der LacZ-Gruppe etwas geringer als in den unverletzten Kontrollgefäßen, wenn auch nicht statistisch signifikant. Zum gleichen Zeitpunkt enthielt die VEGF-Gruppe etwa gleich viel Kollagen wie die Kontrollgruppe. Am Tag 28 war in beiden Behandlungsgruppen die Tendenz zu mehr **Kollagen in der Intima+Media-Fläche** zu beobachten, statistisch waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Die Intima+Media-Fläche besteht zum überwiegenden Teil aus glatten Muskelzellen, die Endothelzellen der eigentlichen Intima machen nur einen kleinen Prozentsatz aus. In unbehandelten Kontrollgefäßen waren ca. 70 % der ausgemessenen I+M-Fläche  $\alpha$ -Aktin-positiv gefärbt. Ähnliche Werte erreichten auch die verletzten Gefäße, was verdeutlicht, dass glatte Muskelzellen maßgeblich an der Verdickung der Arterienwand an der dilatierten Stelle beteiligt sind. Zu keinem der beiden Zeitpunkte ergaben sich signifikante Unterschiede, weder zwischen

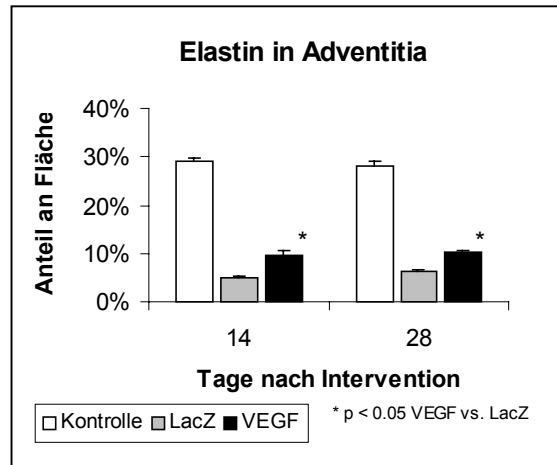


**Abb. 25: Elastin/Kollagen/ $\alpha$ -Aktin in I+M-Fläche.** A) Anteil der Orcein-positiv gefärbten Fläche (Elastin) an der I+M-Fläche in Prozent. B) Anteil der unter polarisiertem Licht grün/orange/gelb leuchtenden Fläche Sirius Red-gefärbter Schnitte (Kollagen) an der I+M-Fläche in Prozent. C) Anteil der  $\alpha$ -Aktin-positiv gefärbten Fläche (glatte Gefäßmuskelzellen) an der I+M-Fläche in Prozent.

Kontrollgruppe und Behandlungsgruppe noch innerhalb der Behandlungsgruppen.

In der **Adventitia** beider Behandlungsgruppen wurde zum Zeitpunkt 14 und 28 Tage ein

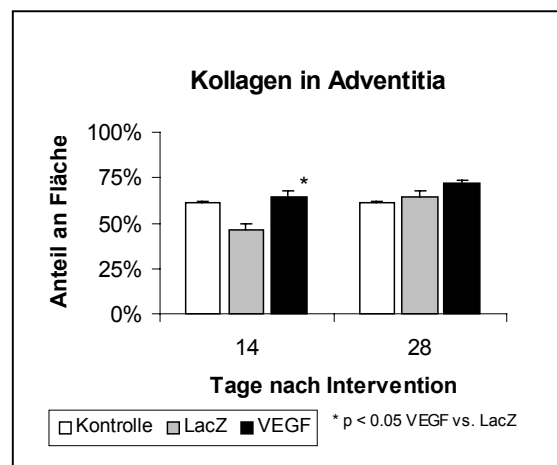
**Elastingehalt** festgestellt, der signifikant unter dem der unbehandelten Kontrollgefäße lag. Hier jedoch traten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf: die



**Abb. 26: Elastin in Adventitia.** Elastingehalt in der Adventitia 14 und 28 Tage nach Intervention in Flächen-%: VEGF-behandelte Gefäße wiesen signifikant mehr Elastin auf als die LacZ-behandelte Vergleichsgruppe.

VEGF-Gruppe enthielt zu beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant mehr Elastin.

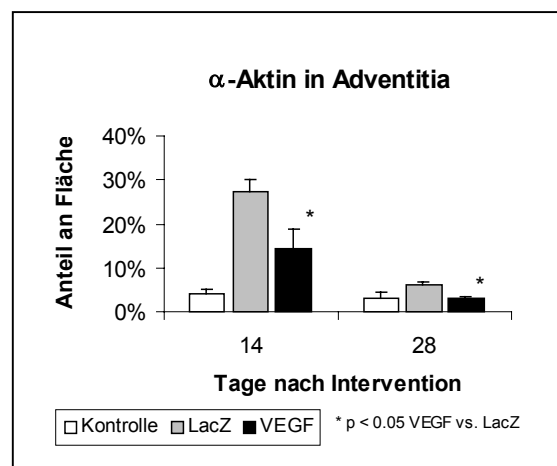
Der **Kollagengehalt in der Adventitia** lag anfangs in der LacZ-Gruppe unter dem unbehandelter Kontrollarterien. Im Gegensatz zum Elastingehalt kam es jedoch in beiden Behandlungsgruppen im Laufe der 28 Tage zu einer geringen Zunahme des Kollagengehalts, der geringfügig über dem der Gruppe unbehandelter Kontrollarterien lag. Wie auch schon bei der Auswertung der Intima+Media-Fläche beobachtet, übertraf die VEGF-Gruppe die LacZ-



**Abb. 27: Kollagen in Adventitia.** Kollagengehalt in der Adventitia 14 und 28 Tage nach Intervention in Flächen-%: VEGF-behandelte Gefäße wiesen am Tag 14 signifikant mehr Kollagen auf als die LacZ-behandelte Vergleichsgruppe; am Tag 28 war der Unterschied nicht mehr signifikant.

Gruppe am Tag 14 hinsichtlich der Kollagenproduktion, und hier ergaben sich auch statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, während am Tag 28 der Unterschied nicht mehr signifikant war. Insgesamt war in beiden Behandlungsgruppen am Tag 28 die Tendenz zu mehr Kollagen in der Adventitia zu erkennen, statistisch waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant.

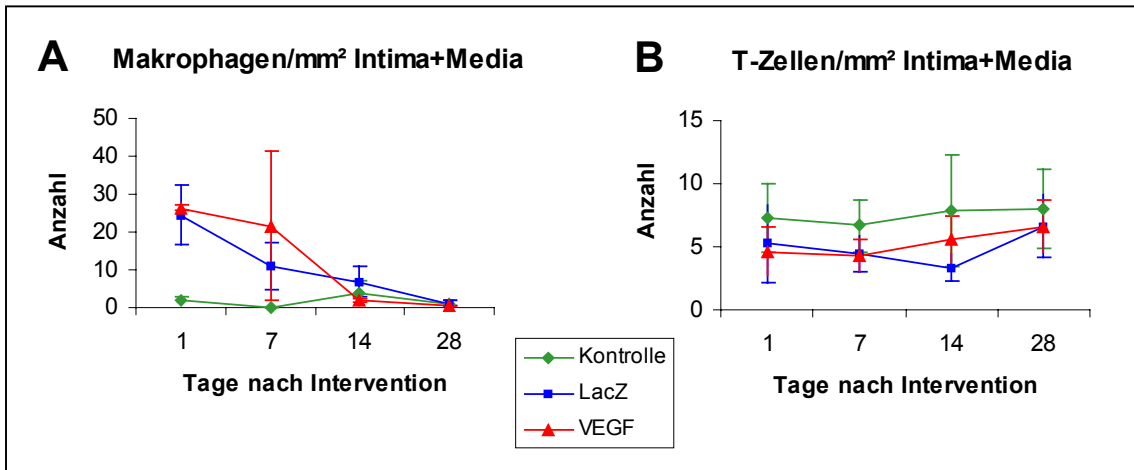
Die Verletzung der Arterie provoziert in der Adventitia die Differenzierung von Fibroblasten zu kontraktile Myofibroblasten. Diese Differenzierung zeichnet sich durch  $\alpha$ -Aktin-Expression aus, was die Myofibroblasten in die Lage versetzt, zur Narbenkontraktur beizutragen. 14 Tage nach Intervention waren in beiden Behandlungsgruppen mehr **Myofibroblasten in der Adventitia** vorhanden als in unbehandelten Kontrollgefäßen, wobei der Unterschied zwischen VEGF-Gruppe und unbehandelten Kontrollgefäßen nicht signifikant war. Die LacZ-Gruppe enthielt signifikant mehr  $\alpha$ -Aktin-positive Fläche als die unbehandelte Kontroll- und die VEGF-Gruppe. Am Tag 28 reduzierte sich die  $\alpha$ -Aktin-positive Fläche zwar in beiden Behandlungs-



**Abb. 28:  $\alpha$ -Aktin in Adventitia.**  $\alpha$ -Aktin-Gehalt in der Adventitia 14 und 28 Tage nach Intervention in Flächen-%: LacZ-behandelte Gefäße wiesen am Tag 14 und 28 signifikant mehr kontraktile Myofibroblasten auf als die VEGF-behandelte Vergleichsgruppen, die der LacZ-Gruppe war jedoch gegenüber der VEGF-Gruppe signifikant erhöht.

Makrophagen waren schon am Tag 1 nach Intervention in die Intima+Media der behandelten Gefäße eingewandert, nahmen ab Tag 7 wieder ab, und zu den Zeitpunkten 14 und 28 Tage lag die Zahl der **Makrophagen/mm<sup>2</sup> Intima+Media** auf dem Niveau unbehandelter Kontrollgefäße. Eine Einwanderung von T-Lymphozyten in die Intima+Media war nicht zu

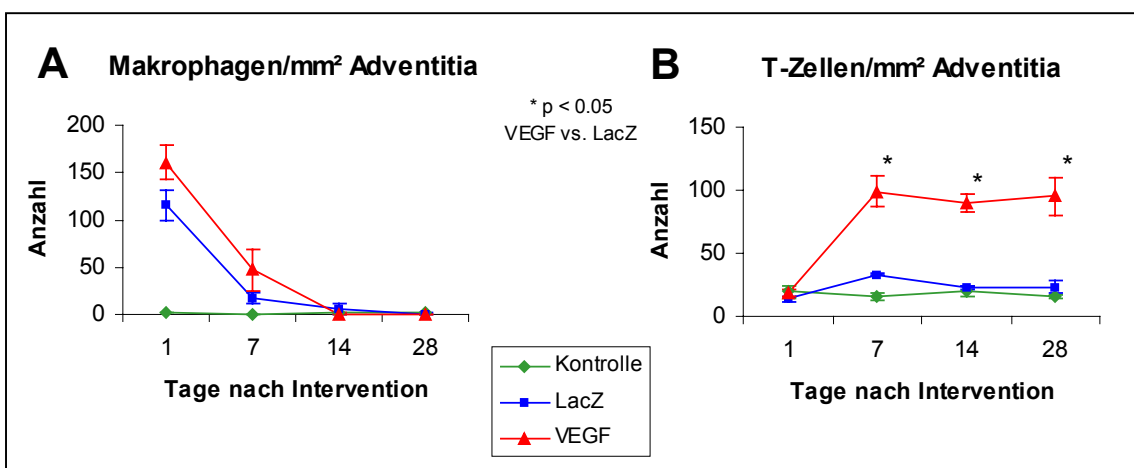
beobachten, in keiner der Behandlungsgruppen stieg die Zahl der **T-Lymphozyten/mm<sup>2</sup>**



**Abb. 29: Inflammatorische Zellen in I+M-Fläche.** A) Makrophagen pro mm<sup>2</sup> Intima+Media nahmen direkt nach Intervention in beiden Behandlungsgruppen zu, fielen ab Tag 7 wieder ab, so dass an den Tagen 14 und 28 kaum Unterschiede zwischen unbehandelten Kontrollen und den behandelten Gefäßen bestanden. B) Zu keinem Zeitpunkt wurden signifikante Zu- oder Abnahmen von T-Lymphozyten pro mm<sup>2</sup> Intima+Media registriert.

**Intima+Media** gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe signifikant an.

Auch in die Adventitia waren in beiden Behandlungsgruppen Makrophagen schon am Tag 1 nach Intervention eingewandert, nahmen ab Tag 7 wieder ab, und zu den Zeitpunkten 14 und 28 Tage war die Zahl der **Makrophagen/mm<sup>2</sup> Adventitia** vergleichbar mit der unbehandelten Kontrollgefäße. Eine Einwanderung von T-Lymphozyten in die Adventitia war in der LacZ-



**Abb. 30: Inflammatorische Zellen in Adventitia.** A) Makrophagen pro mm<sup>2</sup> Adventitia nahmen direkt nach Intervention in beiden Behandlungsgruppen zu, fielen ab Tag 7 wieder ab, so dass an den Tagen 14 und 28 kaum Unterschiede zwischen unbehandelten Kontrollen und den behandelten Gefäßen bestanden. B) In der VEGF-Gruppe waren zu den Zeitpunkten 7, 14 und 28 Tage signifikant mehr T-Lymphozyten pro mm<sup>2</sup> Adventitia vorhanden als in den beiden anderen Gruppen.

Gruppe kaum zu beobachten, außer zum Zeitpunkt 7 Tage war der Unterschied zwischen LacZ-Gruppe und unbehandelten Kontrollgefäßen nicht signifikant. Im Gegensatz dazu war in der VEGF-Gruppe zu den Zeitpunkten 7, 14 und 28 Tage ein signifikanter Anstieg der **T-Lymphozyten/mm<sup>2</sup> Adventitia** sowohl gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe als auch gegenüber der LacZ-Gruppe zu verzeichnen.