

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Negatives arterielles Remodeling spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Restenose nach PTCA. Eine experimentelle Studie konnte zeigen, dass die Ballonangioplastie von Koronarien die Angiogenese von Mikrogefäßen (*Vasa vasorum*) in der Adventitia induziert. Die Regression dieser adventitiellen Mikrogefäße fällt zeitlich zusammen mit dem negativen arteriellen Remodeling, das zum Lumenverlust der Arterie führt. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass verstärkte Angiogenese und verzögerte bzw. verhinderte Regression der verletzungsinduzierten Mikrogefäße das negative Remodeling reduzieren oder sogar verhindern kann. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass die Bildung von Mikrogefäßen innerhalb eines arteriosklerotischen Plaques möglicherweise das Plaquewachstum verstärken. Daher sollten sich experimentelle Ansätze der „therapeutischen“ Angiogenese eher auf die Adventitia als auf die Tunica Intima oder Media einer Arterie fokussieren.

Zielsetzung: Diese Studie untersuchte erstmalig den Effekt eines lokalen (peri)adventitiellen Gentransfers mit VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor) auf die Verdickung der Gefäßwand, die Angiogenese bzw. Regression von Mikrogefäßen in der Adventitia, und das arterielle Remodeling nach Induktion einer Gefäßwandläsion in Schweinekoronarien durch Ballondilatation. Des Weiteren wurden die ballondilatierten Abschnitte auf ihren Kollagen-, Elastin-, α -Aktin-, Makrophagen- und T-Lymphozyten-Gehalt untersucht.

Methoden: Bei 22 Hausschweinen wurden jeweils 2 Koronararterien dilatiert und anschließend ein Plasmid/Liposomen-basierter Gentransfer vorgenommen (jeweils 50 μ g Plasmid wurden mit 50 μ g Lipofectin komplexiert). Eine Koronarie erhielt dabei VEGF₁₆₅, die jeweils andere das funktionslose Kontrollgen LacZ. Unter Verwendung eines Nadelinjektions-Katheters wurden die Plasmid-Liposomen-Komplexe direkt in den (peri)adventitiellen Raum der dilatierten Gefäßabschnitte injiziert. Einen, 7, 14 und 28 Tage (n = 5 je Zeitpunkt) später wurden die Koronarien mittels morphometrischer Untersuchungen an digitalisierten Bildern, Immunhistochemie, Histochemie, RT-PCR und *in Situ* Hybridisierung analysiert.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Intima+Media (I+M)-Fläche nach Angioplastie nahm in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen zu, und es wurden auch sonst keine signifikanten

Unterschiede in der Intima+Media festgestellt, weder für die Fläche, noch für die Mikrogefäß-Dichte, noch für die Entzündungszell-Dichte oder die Matrix-Zusammensetzung. Am Tag 14 und 28 nach Intervention zeigten die VEGF-behandelten Gefäße eine signifikante Zunahme der Lamina elastica externa-Fläche (positives Remodeling), und dementsprechend auch weniger Lumenverlust als die LacZ-Gruppe (Lumenverlust Tag 14 - VEGF: 5,09 % \pm 7,5; LacZ: 40,13 % \pm 2,93. Lumenverlust Tag 28 - VEGF: -5,35 % \pm 18,33; LacZ: 49,04 % \pm 1,64. $P < 0,05$). Das positive Remodeling und die Erhaltung der Lumenfläche in der VEGF-Gruppe war assoziiert mit einer signifikant höheren adventitiellen Mikrogefäß-Dichte, Endothelzell- und T-Lymphozyten-Dichte, einem signifikant höheren Elastingehalt, und signifikant weniger kontraktile Myofibroblasten zu den Zeitpunkten 14 und 28 Tage. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden hingegen hinsichtlich der Adventitia-Fläche und der Makrophagen-Dichte beobachtet. Der adventitielle Kollagengehalt war nur am Tag 14 signifikant unterschiedlich, am Tag 28 war nur ein Trend zu mehr Kollagen in der VEGF-Gruppe erkennbar.

Schlussfolgerung: Im vorliegenden Tierexperiment mit verletzungsinduzierter Koronarläsion erwies sich der Nadelinjektions-Katheter-vermittelte VEGF₁₆₅-Gentransfer in die äußeren Kompartimente der Arterie als sicher hinsichtlich des unerwünschten Voranschreitens des Plaquewachstums, da weder die I+M-Fläche, noch ihre -Vaskularisation, noch die I+M-Komposition im Vergleich zur LacZ-Gruppe verändert waren. Der lokal begrenzte, (peri)adventitielle VEGF₁₆₅-Gentransfer bewirkte eine verstärkte Vaskularisation in der Adventitia und Reduktion der Mikrogefäß-Regression, und der Lumenverlust konnte durch ein ausgeprägtes positives Remodeling der Arterie verhindert werden. Die Vergrößerung des Gefäßquerschnitts ging einher mit einer signifikant höheren adventitiellen Mikrogefäßdichte und Endothelzell-Zahl, was die Hypothese unterstützt, dass eine verbesserte Sauerstoff-Versorgung des Gewebes und eine möglicherweise erhöhte Bioverfügbarkeit von endotheliale Stickstoffmonoxid (NO) das arterielle Remodeling beeinflussen. Die Erhöhung des adventitiellen Elastingehalts bei gleichzeitiger Reduktion der kontraktile Zellen in der Adventitia scheint eine funktionelle Rolle in der Entstehung von positivem arteriellem Remodeling zu spielen.