

**Inhaltsverzeichnis**

1.	<i>Aufgabenstellung</i> .....	1
2.	<i>Einleitung</i> .....	3
2.1.	<i>Pathophysiologie der Blutgefäße</i> .....	3
2.1.1.	<i>Kollateralkreisläufe</i> .....	3
2.1.1.1.	<i>Natürliche Kollateralkreisläufe im Gehirn</i> .....	3
2.1.1.2.	<i>Kollateralkreisläufe in der Peripherie</i> .....	4
2.1.2.	<i>Pathologie der Blutgefäße: Okklusive Gefäßkrankheiten</i> .....	5
2.1.2.1.	<i>Zerebrale Insuffizienz durch Stenose der Arteria carotis</i> .....	6
2.1.2.2.	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)</i> .....	8
2.2.	<i>Arteriogenese</i> .....	11
2.2.1.	<i>Geschichtlicher Hintergrund und Definition</i> .....	11
2.2.2.	<i>Mechanismen der Arteriogenese</i> .....	12
2.2.3.	<i>Tierexperimentelle Studien</i> .....	14
2.2.3.1.	<i>Periphere Arteriogenese</i> .....	14
2.2.3.2.	<i>Zerebrale Arteriogenese</i> .....	15
2.3.	<i>Bradykinin</i> .....	17
2.3.1.	<i>Das Kallikrein-Kinin-System</i> .....	17
2.3.2.	<i>Bradykininrezeptoren und Antagonisten</i> .....	19
2.3.3.	<i>Wirkungen von Bradykinin</i> .....	21
2.3.4.	<i>Bradykinin und Gefäßwachstum</i> .....	23
3.	<i>Materialien und Methoden</i> .....	26
3.1.	<i>Materialien</i> .....	26
3.2.	<i>Versuchstiere</i> .....	26
3.2.1.	<i>Haltungsbedingungen</i> .....	26
3.2.2.	<i>Tierversuchsgenehmigung</i> .....	27
3.2.3.	<i>Randomisierung</i> .....	27
3.3.	<i>Methoden</i> .....	29
3.3.1.	<i>Zeitlicher Ablauf</i> .....	29
3.3.2.	<i>Medikamentöse Behandlung</i> .....	30
3.3.3.	<i>Narkose</i> .....	32
3.3.4.	<i>Analgesie</i> .....	33

3.3.5. Untersuchung der peripheren Arteriogenese.....	33
3.3.5.1. Verschluss der Arteria femoralis .....	33
3.3.5.2. Bestimmung des Lahmheitsindexes (LI) .....	34
3.3.5.3. Bestimmung des kollateralen Perfusionsindexes (CPI) .....	35
3.3.6. Untersuchung der zerebralen Arteriogenese .....	35
3.3.6.1. Dreigefäßverschluss (3-VO) .....	35
3.3.6.2. Sham-Operation.....	36
3.3.6.3. Zerebrovaskuläre Reaktivität (CVR) .....	37
3.3.6.4. Postmortale Latexangiographie .....	38
3.3.6.5. Implantation der osmotischen Minipumpe .....	39
3.3.7. Monozytenmigrationsassay .....	39
3.3.8. Statistische Auswertung .....	40
4. Ergebnisse .....	41
4.1. Periphere Arteriogenese nach FAO .....	41
4.1.1. Effekte der BR-Inhibition nach FAO .....	41
4.1.1.1. Lahmheitsindex (LI) .....	42
4.1.1.2. Kollateraler Perfusionsindex (CPI).....	43
4.2. Zerebrale Arteriogenese im 3-VO-Modell.....	44
4.2.1. 3-VO erzeugt Hypoperfusion.....	44
4.2.2. Gewichtsverlauf.....	45
4.2.2.1. Einfluss von BR1 und BR2 auf den Gewichtsverlauf.....	45
4.2.2.2. Einfluss der BR1-Stimulation auf den Gewichtsverlauf .....	47
4.2.3. Untersuchung der adaptiven und therapeutischen Arteriogenese.....	50
4.2.3.1. Zerebrovaskuläre hämodynamische Reaktivität (CVR) .....	50
4.2.3.1.1. Adaptive Arteriogenese .....	50
4.2.3.1.2. Pharmakologische Inhibition von BR1 und BR2 .....	52
4.2.3.1.3. Pharmakologische Stimulation von BR1.....	54
4.2.3.2. 3-VO induziert zerebrales Kollateralwachstum.....	55
4.2.3.2.1. Adaptive Arteriogenese .....	55
4.2.3.2.2. Pharmakologische Inhibition von BR1 und BR2 .....	58
4.2.3.2.3. Pharmakologische Stimulation von BR1.....	61
4.3. Monozytenmigrationsassay .....	65

5.	<i>Diskussion .....</i>	66
5.1.	<i>Evaluierung der eingesetzten Methoden.....</i>	66
5.1.1.	<i>Induktion der peripheren Arteriogenese nach FAO .....</i>	66
5.1.1.1.	<i>FAO als Arteriogenesemodell.....</i>	66
5.1.1.2.	<i>CPI als peripherer Arteriogenese-Nachweis.....</i>	68
5.1.2.	<i>Induktion zerebraler Arteriogenese nach 3-VO .....</i>	69
5.1.2.1.	<i>Zerebrale Hypoperfusion durch 3-VO.....</i>	69
5.1.2.2.	<i>CVRC als zerebraler Arteriogenese-Nachweis.....</i>	69
5.1.2.3.	<i>Bestimmung der Gefäßdiameter mittels Latexangiographie .....</i>	71
5.2.	<i>Auslegung und Bewertung der ermittelten Ergebnisse .....</i>	72
5.2.1.	<i>3-VO erzeugt adaptive Arteriogenese .....</i>	72
5.2.2.	<i>Periphere Arteriogenese nach BR-Inhibition .....</i>	73
5.2.3.	<i>Zerebrale Arteriogenese nach BR-Inhibition .....</i>	74
5.2.4.	<i>Vasogenes Hirnödem und BR-Stimulation.....</i>	77
5.2.5.	<i>Zerebrale Arteriogenese nach BR1-Stimulation .....</i>	78
5.2.6.	<i>Bedeutung der Ergebnisse des Monozytenmigrationsassays.....</i>	78
5.3.	<i>Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen.....</i>	79
5.4.	<i>Konsequenzen für die Therapie bei arteriellen Verschlusskrankheiten .....</i>	80
6.	<i>Zusammenfassung .....</i>	82
7.	<i>Summary.....</i>	83
8.	<i>Zitierte Literatur .....</i>	84
9.	<i>Abkürzungen .....</i>	95
10.	<i>Abbildungen und Tabellen .....</i>	97
10.1.	<i>Abbildungen .....</i>	97
10.2.	<i>Tabellen .....</i>	97
11.	<i>Anhang .....</i>	98
11.1.	<i>Detaillierte Materialienaufstellung .....</i>	98
11.2.	<i>Detaillierte Methodenaufstellung .....</i>	107
11.2.1.	<i>Femoral artery occlusion (FAO) .....</i>	107
11.2.2.	<i>Kollateraler Perfusionsindex (CPI) .....</i>	107
11.2.3.	<i>Dreigefäßverschluss (3-VO) .....</i>	108
11.2.4.	<i>Zerebrovasculäre Reaktivität (CVR).....</i>	109

<i>11.2.5. Postmortale Latexangiographie .....</i>	<b>111</b>
<i>11.2.6. Implantation der osmotischen Minipumpe .....</i>	<b>111</b>
<i>12. Publikationsliste.....</i>	<b>113</b>
<i>13. Danksagung.....</i>	<b>115</b>
<i>14. Selbstständigkeitserklärung .....</i>	<b>116</b>