

Inhaltsverzeichnis

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

3.3.5. Untersuchung der peripheren Arteriogenese.....	33
3.3.5.1. Verschluss der Arteria femoralis.....	33
3.3.5.2. Bestimmung des Lahmheitsindex (LI)	34
3.3.5.3. Bestimmung des kollateralen Perfusionsindex (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 BRI-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>Dreigeäßverschluss (3-VO)</i>	108
11.2.4.	<i>Zerebrovasculäre Reaktivität (CVR)</i>	109

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