

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Neue Therapieansätze zur Korrektur der Endothelfunktion nach Ballondilatation

Schwarzacher SP

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (1)

14-17

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Neue Therapieansätze zur Korrektur der Endothelfunktion nach Ballondilatation

S. Schwarzacher

Die Restenose stellt heute die größte Limitation der interventionellen Therapie in der Behandlung der Stenosen koronarer und peripherer Gefäße dar. Trotz des vermehrten Einsatzes aggressiver Verfahren konnte dieses pathologische Phänomen noch nicht zufriedenstellend gelöst werden. Die Lokalthherapie wurde daher mit der Hoffnung eingesetzt, durch die lokale Verabreichung von nicht metabolisierten und hochkonzentrierten Substanzen, den Wachstumsprozeß kontrollieren und auch hemmen zu können. Experimentelle Daten konnten einen Erfolg zytotoxischer Substanzen zeigen, die klinische Anwendung ist jedoch durch Nebenwirkungen stark begrenzt. Rezent wurde die Hypothese untersucht, ob eine Regeneration der Endothelfunktion im restenotischen Bereich zu einer Verbesserung der lokalen Situation führen kann. Tatsächlich konnte die lokale Verabreichung des NO-Substrates L-Arginin zu einer akuten Verbesserung der Vasodilatation und zu einer chronischen Reduktion der Intimahyperplasie führen. Ebenso die Adhäsion von Monozyten wurde durch die einmalige Gabe von L-Arginin signifikant gehemmt. Auch die lokale Gabe des Vascular endothelial growth factors – eines endothelspezifischen Wachstumsfaktors – konnte eine nachhaltige Reduktion der Intimahyperplasie erreichen. Rezente Daten zeigen, daß durch die Regeneration des Endothels eine positive Beeinflussung der Restenose möglich ist, ohne mit schwerwiegenden Nebenwirkungen rechnen zu müssen. Aufgrund der guten Verträglichkeit endothelspezifischer Stoffe werden erste klinische Studien durchgeführt.

Restenosis is still the limiting factor for the outcome of coronary and peripheral interventions. Despite the increased use of more aggressive interventional strategies, restenosis remains to be a major clinical problem in interventional cardiology. In recent years, investigators tried to yield better results by applying high concentrations of growth inhibiting substances to the vessel wall using the local drug delivery technique. Although results were promising, side effects of these substances do not allow the clinical use so far. A new strategy follows the hypothesis, that regeneration of the endothelium can subsequently result in reduced plaque growth. Recent data demonstrated that the local delivery of the NO-substrate L-arginine can indeed improve vasodilatation acutely and inhibits plaque growth at the site of delivery significantly. Adhesion of monocytes was also shown to be reduced at the site of delivery. Another approach is the local delivery of vascular endothelial growth factors – an endothelial specific – which indeed resulted in significantly reduced plaque growth compared to control segments. These data demonstrate that restenosis can indeed be positively influenced by regeneration of endothelial function, simultaneously reducing side effects of applied drugs. *J Kardiologie* 2000; 7: 14–17.

Die interventionelle Therapie der Koronarsklerose wurde Mitte der 70er Jahre mit der Ballondilatation eingeleitet [1]. Neuere Entwicklungen wie Stent, Atherektomie und Rotablator haben das Spektrum der interventionellen Therapie erweitert [2–4]. Sehr bald nach Einführung der Ballondilatation wurde das Problem der Restenose erkannt, das in ca. 40 % der Fälle auftritt und heute in der klinischen Kardiologie ein großes Problem darstellt [5]. So wie bei der nativ-atherosklerotischen Läsion führt die Restenose zur hämodynamisch signifikanten Stenose, in der pathophysiologischen Entwicklung jedoch bestehen wesentliche Unterschiede. Durch die Intervention (Ballondehnung, Atherektomie, Platzierung einer Stent-Prothese) kommt es zu Verletzungen und Dissektionen der Gefäßwand, die den restenotischen Prozess initiieren [5, 6]. Erste pathomorphologische Studien haben die Restenose als ein unkontrolliertes Wachstum glatter Muskelzellen erkannt, zusätzlich wurde gezeigt, daß das regenerierte phänotypisch veränderte Endothel auch funktionell verändert ist [6, 7]. Die Migration der Zellen ist gesteigert und lipidangereicherte Makrophagen (sog. Schaumzellen) reichern sich subendothelial an.

Durch diese Befunde bekräftigt wurde die Restenose primär als Lumenobstruktion interventionell (höhere Druckanwendung während der Balloninflation, aggressivere Atherektomie, Kombination von verschiedenen Verfahren (Rotablator und Stent)) therapiert. Tatsächlich konnten quantitativ die Ergebnisse diskret verbessert werden, über die Effekte der aggressiven Therapie herrscht aber noch Unklarheit [9, 10]. Einige Studien haben insbesondere gezeigt, daß die interventionelle Therapie der Restenose letztlich in vielen Fällen in eine Re-Restenose führen kann, deren Therapie immer komplex ist.

Die Limitationen der interventionellen Therapie haben die Lokalthherapie („local drug delivery“) der Restenose

initiiert. Hypothese der Lokalthherapie ist, Pharmaka mit potentiell wachstumshemmender Wirkung mittels Ballon mit Druck intraluminal direkt an den Ort der Behandlung zu applizieren. Durch die lokale Gabe der Substanzen soll eine Metabolisierung und potentielle Inaktivierung des Pharmakons vermieden und die Konzentrationen der Substanz erhöht werden. Verschiedenste Katheterdesigns und Substanzen wurden in Studien getestet, Tabelle 1 gibt einen Überblick über Systeme der Lokalthherapie, die zur Anwendung kommen. Neben den einzelnen Ballondesigns versucht man heute auf Stentsysteme überzugehen, da diese Strategie eine lange Verabreichungsdauer garantiert. Viele der Studien wurden experimentell durchgeführt, klinische Daten sind noch nicht zahlreich vorhanden. Tatsächlich konnte in Studien gezeigt werden, daß die lokale Gabe von Medikamenten zu einer Anreicherung der Substanz in der Gefäßwand führt.

Tabelle 1 zeigt, daß für manche Strategien eine chirurgische Exposition notwendig ist und daher der klinische Einsatz nicht möglich ist. Grundsätzlich kann das Pharmakon aktiv mittels eines Jets in die Gefäßwand appliziert werden oder das Gewebe für einen längeren Zeitraum in der Substanz „gebadet“ werden. Beide Systeme haben eine effektive Deposition des Pharmakons in der Gefäßwand gezeigt, über Wirkungsunterschiede liegen nur präliminäre Daten vor.

Eine andere Variante ist, die Substanz mittels des iontophoretischen Ballons entlang eines elektronischen Vektors in die Gefäßwand einzubringen. Grundsätzlich garantiert diese Methode eine erfolgreiche Deposition, die lange Inflationsdauer während der Applikation macht die klinische Anwendung jedoch im allgemeinen unmöglich.

An verabreichten Pharmaka wurde den *potentiell* zytotoxischen Substanzen der Vorzug gegeben, wobei einige

Von der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Severin Schwarzacher, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck, Email: Severin.Schwarzacher@uklibk.ac.at

Tabelle 1: Überblick über die einzelnen Systeme, die für Local Delivery verwendet wurden. Außer dem Dispatch und den Stents sind noch keine Systeme zur klinischen Anwendung gekommen.

Applikationsdesign	Applikations-technik	Literatur
Polymer-Matrix	Chirurgisch	Edelmann et al. 1990 [11]
Pluronisches Polymer	Chirurgisch	Simons et al. 1992 [12]
Silikon-Polymer	Perivaskulär, Adventitia	Villa et al. 1994 [13]
Wolinsky-Jet-Ballon	Interventionell	Wolinsky et al. 1990 [14]
Makro- und Mikroporöse Systeme		
Infusionsspirale (2-Kammer-Ballon)	Interventionell	Hong et al. 1993 [15], Schwarzacher et al. 1997 [16]
Manschettenballon (Infusionshülle über Dilatationsballon, Infusasleeve)	Interventionell	Kaplan et al. 1994 [17]
Hydrogel-Ballon	Interventionell	Fram et al. 1994 [18]
Resorbierbare Stents	Interventionell	Eigler et al. 1994 [19]
Beschichtete Stents	Interventionell	Eigler et al. 1994 [19]
Iontophoretischer Ballon	Interventionell	Mitchel et al. 1994 [20]
Nadelinjektionskatheter	Interventionell	Gonschior et al. 1995 [21]

Strategien tatsächlich zu einer Reduktion der Intima-hyperplasie führten. Verschiedenste Pharmaka konnten jedoch aufgrund der Toxizität nicht in humanen Studien angewendet werden. Hydrocortison, Heparin und Colchicin sind nur einige der verwendeten Substanzen, die z. T. positiven Ergebnisse blieben primär experimentell.

Eine weitere Variante ist die Applikation von „*antisense*“-Oligonukleotiden [22–24]. Diese Peptide entsprechen Bruchstücken von DNA, die speziell an mRNA gebunden werden können und so verschiedene Schritte der Replikation nicht verfügbar machen. Die Therapie wurde *in vitro* mit Erfolg getestet und auch *in vivo* experimentell als proliferationshemmend und daher vielversprechend eingestuft. Klinische Daten gibt es noch nicht, da der Transfer der Oligonukleotide in die Zelle schwierig und schwer zu standardisieren ist. Eine weitere Möglichkeit ist die lokale Gen-Therapie, die darauf abzielt, die Proteinsynthese, die für die Proliferation wichtig ist, zu hemmen. Auch hier ist der entscheidende Faktor der Transport in die Zelle, der eine entsprechende Speicherung des Proteins intrazellulär gewährleisten muß. Die Anwendung zeigt experimentelle Erfolge, kam bisher jedoch klinisch nicht zur Anwendung. Üblicherweise benutzte Vektoren (wie z. B. Adeno-Viren) bergen ein Infektionsrisiko, das in seiner Bedeutung noch nicht exakt abschätzbar ist.

Durch die Erkenntnis der komplexen Vorgänge der Restenose und aufgrund der Tatsache, daß das Endothel offensichtlich eine zentrale Rolle spielt, haben sich die therapeutischen Konzepte in der Restenose ansatzweise geändert. Das regenerierte Endothel ist funktionell und phänotypisch verändert [25], was auf eine mangelnde Präsenz von EDRF (nitric oxide) mit entsprechenden komplexen Konsequenzen zurückzuführen ist:

- Unkontrolliertes Wachstum und Hypertrophie glatter Muskelzellen,
- Gesteigerte Expression von vaskulären Adhäsionsmolekülen (VCAM-1, ICAM-1) [26–28] mit subsequenter Adhäsion von Monozyten und Leukozyten,
- Erhöhte Thrombogenität der Zelloberfläche,
- Gesteigerte Kontraktionsbereitschaft und Spasmenneigung des betroffenen Gefäßabschnittes,
- Gesteigerte Migration und subendotheliale Ablagerung von LDL-Molekülen und Monozyten.

Dieser komplexe interaktive Vorgang führt letztendlich zur Restenose.

In diesem Zusammenhang hat die Erkenntnis der NO-Synthese und deren Relevanz für die normale Endothelfunktion erste therapeutische Ansätze initiiert. Die Hypothese ist, *nicht nur zytotoxisch* das vermehrte Wachstum der glatten Muskelzellen zu hemmen, sondern die *Funktion des regenerierten Endothels zu verbessern*, um so das Plaquewachstum zu reduzieren. Einen Zugangsweg stellt die Erkenntnis dar, daß in der Restenose oder der Atherosklerose eine nicht ausreichende Synthese oder ein vermehrter Abbau von NO vorhanden ist. Zusätzlich scheint der gesteigerte Verlust des Substrates L-Arginin eine pathophysiologische Rolle zu spielen [29, 30].

Studien der letzten Jahre zeigten, daß eine chronisch orale Gabe von L-Arginin in hypercholesterolämischen Tieren eine signifikante Reduktion der Intimadicke und eine verbesserte Vasodilatation von veränderten Gefäßsegmenten auf Acetylcholin bewirkt [31–33]. Auch eine intraarterielle Infusion von L-Arginin führte in Kaninchen [34] und im Menschen [35] zu einer akut auftretenden verbesserten Vasodilatation. Diese Wirkung kann auf die Gabe von L-Arginin zurückgeführt werden, da die Infusion des Enantiomers D-Arginin keine solche Wirkung zeigte. Zusätzlich konnte die endoluminale Adhäsion von Monozyten durch oral verabreichtes L-Arginin signifikant reduziert werden [36]. Interessanterweise bewirkt die zusätzliche Gabe von L-Arginin nur in pathologisch veränderten Zellen eine Erhöhung der NO-Aktivität, in normalen Zellen verändert eine zusätzliche Gabe von L-Arginin die NO-Produktion nicht. Dieses Phänomen dürfte auf die Tatsache zurückzuführen sein, daß im Normalzustand L-Citrullin – ein Syntheseprodukt aus der NO-Synthese – wieder zu L-Arginin metabolisiert wird, ein Mechanismus der in atherosklerotisch veränderten Zellen nicht funktioniert.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigten einen klaren Trend: die Verbesserung der NO-Synthese durch die Substitution des Substrates L-Arginin kann die Regeneration des Endothels beschleunigen und so das Plaquewachstum in atherosklerotischen und restenotischen Tieren reduzieren. In diesen Studien wurden allerdings hohe Dosen von L-Arginin über einen langen Zeitraum verabreicht, eine Strategie, die klinisch nur schwierig nachvollziehbar ist.

In einem Set von Studien wurde daher die Hypothese verfolgt, daß eine einzige lokale intravaskuläre hohe Dosis von L-Arginin akute und auch chronische Effekte auf Endothelfunktion und NO-Aktivität und potentiell auf das Plaquewachstum hat. Als Strategie wurde eine langandauernde L-Arginin-Infusion (hohe Konzentration, niedriges Volumen) direkt nach Ballondehnung gewählt [16]. Als Ballon wurde der Dispatch-Ballon verwendet, da er durch seine „Tunneltechnik“ (ungestörter Blutfluß während Substanzapplikation) während der lokalen Gabe einen ungestörten Blutfluß erlaubt, und daher langdauernde Verabreichungen einer Substanz möglich sind.

Die einmalige L-Arginin-Infusion nach Ballondilatation resultierte in einer hohen lokalen Konzentration der Substanz, die über mehrere Tage anhält und erst 1 Woche nach Infusion reduziert wird. Die Vasodilatation auf Acetylcholin konnte bereits 30 Minuten nach Infusion verbessert werden und blieb bis 4 Wochen danach signifikant

verändert, im kontralateralen Kontrollsegment kam es zur Vasokonstriktion (Abb. 1). Die NO-Aktivität wurde durch die L-Arginin-Gabe signifikant gesteigert und 1 Woche nach Gabe war nach wie vor ein signifikanter Unterschied zu sehen (Abb. 2).

In der Studie wurde getestet, inwieweit eine einmalige Gabe von L-Arginin die Adhäsion von Monozyten beeinflusst, da dieses Phänomen als ein wichtiger Schritt auf dem Weg zur Restenose erkannt wurde (Abb. 3). Zwei Wochen nach der Gabe von L-Arginin konnte eine signifikante Reduktion der Monozytenadhäsion festgestellt werden, die auf das Areal, in dem L-Arginin verabreicht wurde, beschränkt war. In nicht dilatierten und nicht lokal behandelten Segmenten kam es zu keiner wesentlichen Veränderung des Adhäsionsverhalten der Monozyten.

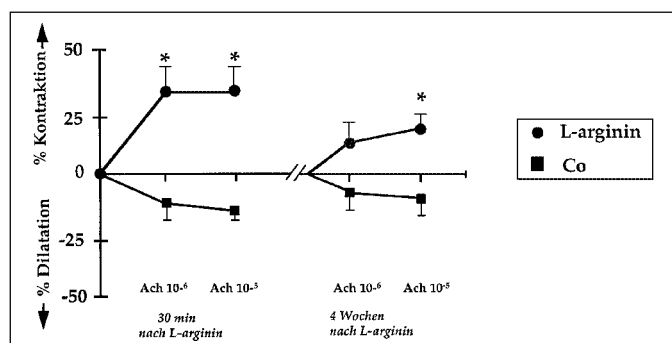


Abbildung 1: Vasoreaktion der Segmente in Abhängigkeit von der lokalen Behandlung: Sowohl 30 min als auch 4 Wochen nach einer einzelnen L-Arginin-Dosis konnte eine signifikante Vasodilatation der behandelten Segmente im Vergleich zur Kontrolle beobachtet werden

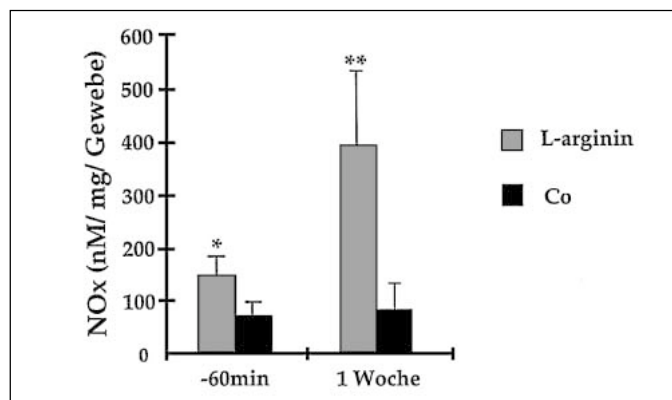


Abbildung 2: Gemessene NO-Aktivität der einzelnen Segmente: In L-Arginin behandelten Segmenten war die NO-Aktivität akut und chronisch signifikant gesteigert.

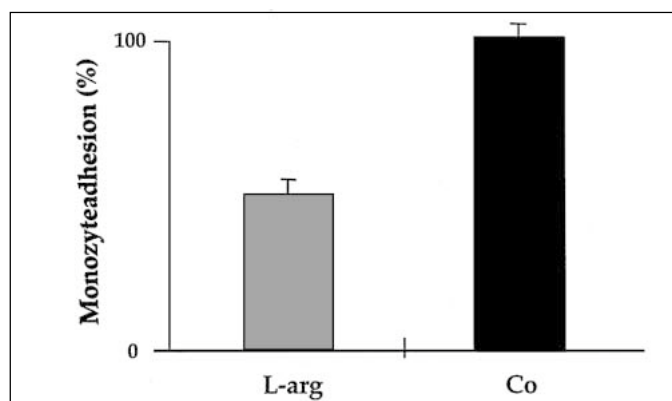


Abbildung 3: 2 Wochen nach der L-Arginin Gabe war die Monozytenadhäsion in den L-Arginin-behandelten Segmenten deutlich reduziert.

Der Effekt von L-Arginin trat akut und chronisch auf, die Physiologie der Wirkung ist noch nicht im Detail geklärt. Offensichtlich erzeugt eine Anreicherung von L-Arginin verbunden mit der Ballondilatation eine massive Induktion der induzierbaren NO-Synthase, die unter anderem für die Synthese verantwortlich ist. Die Gabe des Substrates L-Arginin verbunden mit der Ballondilatation trigert offensichtlich die gesteigerte NO-Produktion, die auch in dieser Studie sichtbar war. Man kann davon ausgehen, daß die Präsenz von L-Arginin im Gefäß für ca. 1 Woche die für die Entwicklung der Restenose entstehende Zeitspanne positiv und antiproliferativ beeinflusst, ein Effekt, der durch die Reduktion der I/M-Ratio in behandelten Segmenten 4 Wochen nach Lokalthherapie zum Ausdruck kommt.

Ein rezenter Ansatz für die Therapie der Restenose basiert auf der Hypothese, daß eine forcierte Regeneration des Endothels das Wachstum der glatten Muskelzellen hemmen kann [37]. Asahara et al. haben daher versucht, Vascular endothelial growth factor (VEGF, ein Wachstumsfaktor, der nur endothelspezifisch gebunden wird) lokal nach Ballondehnung zu verabreichen. Zwei und vier Wochen nach der Gabe von VEGF war die Reendothelialisierung im Vergleich zur Kontrolle signifikant verbessert und auch die Intimahyperplasie deutlich reduziert (Abb. 5).

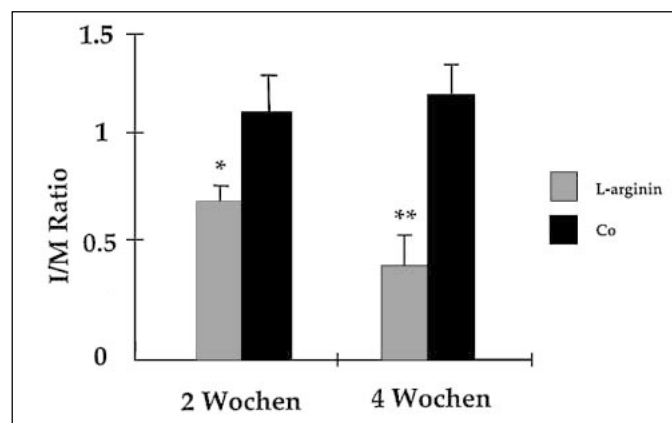


Abbildung 4: I/M Ratio (für die Intimadicke repräsentativ) 2 und 4 Wochen nach lokaler Therapie: L-Arginin führte in den Segmenten zu einer nachhaltigen Reduktion der Intimadicke, die 4 Wochen nach der Gabe noch deutlicher sichtbar war.

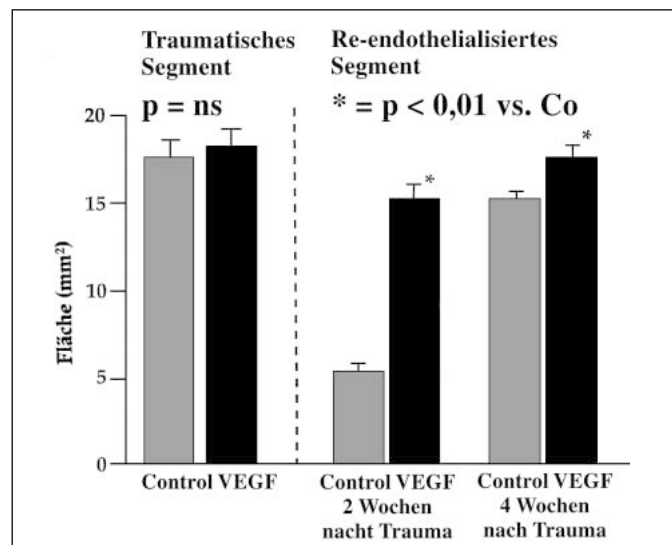


Abbildung 5: Wirkung der lokalen Therapie von VEGF auf die Entwicklung der Intimadicke in lokal behandelten Gefäßsegmenten.

Limitationen der Lokalthherapie

Die Hypothese, einen Krankheitsprozeß, der – wie die Restenose – lokalisiert ist, auch lokal zu behandeln, erscheint sinnvoll, und viele Studien zeigen – jedenfalls experimentell – auf, daß es möglich ist. Substanzen können in der Gefäßwand angereichert, Gene mit Vektoren nach intrazellulär transportiert und Effekte beobachtet werden. Viele dieser Studien zeigen im wesentlichen 2 Limitationen auf: Die zytotoxischen Substanzen hatten z. T. große Nebenwirkungen, die klinisch nicht tolerabel sind. Vektoren für die lokale Gentherapie sind potentiell infektiös, das Risiko daher zu groß. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, daß während der lokalen Gabe ein Teil der Substanz nach distal abfließt, muß potentiell metabolischen Effekten der Substanz Rechnung getragen werden.

Andererseits lassen viele der Ballontechnologien eine klinische Anwendung nicht zu, da lange Inflationszeiten notwendig sind und Jets während der Gabe (z. B. Wolinsky Ballon) das Gewebe zerstören können.

Zur Zeit sind die L-Arginin-Therapie und die Gabe von VEGF die einzigen Therapien, die auch klinisch anwendbar sind, derzeit durchgeführte Studien werden zeigen, ob auch klinisch mit diesem Konzept Erfolge erzielt werden können.

Literatur:

1. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis (letter). *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701.
3. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, et al. Angiographic follow up after placement of a self expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13.
4. Teirstein PS, Warth DC, Haq N, et al. High speed rotational coronary atherectomy for patients with diffuse coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1694–701.
5. Holmes DR, Vliestra RE, Smith HC, Vetrovec GW, Kent KM, Cowley MJ, Faxon DP, Gruentzig A, Kelsey SF, Detre KM, van Raden MJ, Mock MB. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984; 53: 77C–81C.
6. Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive strategies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 758–69.
7. Weidinger FF, McLenachan JM, Cybulsky MI, Gordon JB, Rennke HG, Fallon JT, Ganz P, Cooke JP. Persistent dysfunction of regenerated endothelium following balloon angioplasty of rabbit iliac artery. *Circulation* 1990; 81: 1667–79.
8. Popma JJ, Califf MC, Topol EJ. Clinical trials for restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84: 1426–36.
9. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, van der Heuvel P, Delcan J, Morel M, for the Benestent study group. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.
10. Fischman DL, Leon MB, Baim D, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Cleman M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish RD, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shalovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
11. Edelman ER, Adams DH, Karnovsky MJ. Effect of controlled adventitial heparin delivery on smooth muscle cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3773–7.
12. Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL, Langer R, Rosenberg RD. Antisense c-myc oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature* 1992; 359: 67–70.
13. Villa AE, Guzman LA, Chen W, Golomb G, Levy RJ, Topol EJ. Local delivery of dexamethasone for prevention of neointimal proliferation in a rat model of balloon angioplasty. *J Clin Invest* 1994; 93: 1243–9.
14. Wolinsky H, Thung SN. Use of a perforated balloon catheter to deliver concentrated heparin into the wall of the normal canine artery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 475–84.
15. Hong M, Bhatti T, Matthews B, Stark K, Ramwell P, Kent KM. The effect of porous infusion balloon-delivered angiopeptin on myointimal hyperplasia after balloon injury in the rabbit. *Circulation* 1993; 88: 638–48.
16. Schwarzacher SP, Lim TT, Wang B, Kernoff RS, Niebauer J, Cooke JP, Yeung AC. Local intramural delivery of L-arginine enhances nitric oxide generation and inhibits lesion formation after balloon angioplasty. *Circulation* 1997; 95: 1863–9.
17. Kaplan AV, Kermod J, Grant G, et al. Intramural delivery of a marker agent in ex vivo and in vivo models using a novel drug delivery sleeve. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: I-A187.
18. Fram D, Aretz T, Azrin M, Mitchell J, Samady H, McKay R. Localized intramural drug delivery during balloon angioplasty using delivery during balloon angioplasty using hydrogel-coated balloons and pressure augmented diffusion. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1570–7.
19. Eigler NL, Lambert TL, Dev V, et al. Local arterial wall drug delivery from a polymer coated removable metallic stent: kinetics, distribution and bioactivity of forskolin. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 4A.
20. Mitchell J, Azrin M, Schwedick M, Bow L, Waters D, McKay R. Local delivery of heparin with a novel iontophoretic catheter-quantitative heparin delivery and effect on platelet deposition following balloon angioplasty. *Circulation* 1994; 90: I-492.
21. Gonschior P, Goetz AE, Huehns TY, Höfling B. A new catheter for prolonged local drug application. *Coronary Artery Disease* 1995; 6: 329–34.
22. Shi Y, Fard A, Galeo A, Hutchinson HG, Vermani P, Dodge GR, Hall DJ, Shaheen F, Zalewski A. Transcatheter delivery of c-myc antisense oligomers reduces neointimal formation in a porcine model of coronary artery balloon injury. *Circulation* 1994; 90: 944–51.
23. Gibbons GH, Dzau VJ. Molecular therapies for vascular diseases. *Science* 1996; 272: 689–93.
24. Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, Nakajima M, Zhang L, Kaneda Y, Ogihara T, Dzau VJ. Single intraluminal delivery of antisense cdc2 kinase proliferating-cell nuclear antigen oligonucleotides results in chronic inhibition of neointimal hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 8474–8.
25. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Modulation of coronary vasomotor in humans: Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391–401.
26. Tsao PS, Lewis NP, Alpert S, Cooke JP. Exposure to shear stress alters endothelial adhesiveness: role of nitric oxide. *Circulation* 1995; 92: 3513–9.
27. Krejcy K, Schwarzacher SP, Ferber W, Plesch C, Cybulsky M, Weidinger F. Expression of VCAM-1 in rabbit iliac arteries is associated with vasodilator dysfunction of regenerated endothelium following balloon injury. *Atherosclerosis* 1996; 122: 59–67.
28. Zeiher AM, Fishtaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res* 1995; 76: 980–6.
29. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709.
30. Wascher TC, Bachernegg M, Kickenweiz A, Stark G, Stark U, Toplak H, Graier WF. Involvements of the L-arginine nitric-oxide pathway in hyperglycaemia-induced coronary artery dysfunction of isolated guinea pig hearts. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 707–12.
31. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Billingham ME. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90: 1168–72.
32. Hamon M, Vallet B, Bauters B, et al. Long term oral administration of L-arginine reduces intimal thickening and enhances neoendothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. *Circulation* 1994; 90: 1357–62.
33. Tsao PS, McEnvoy LM, Drexler H, Butcher EC, Cooke JP. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation* 1994; 89: 2176–82.
34. Girerd XJ, Hirsch AT, Cooke JP, Dzau VJ, Creager MA. L-arginine augments endothelium-dependent vasodilation in the cholesterol-fed rabbit. *Circ Res* 1990; 67: 1301–8.
35. Bode-Böger S, Böger RH, Alifke H, Heinzel D, Tsikas D, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC. L-arginine induces nitric oxide-dependent vasodilation in patients with critical limb ischemia. *Circulation* 1996; 93: 85–90.
36. Mitchell JA, Hecker M, Anggard EE, Vane JR. Cultured endothelial cells maintain their L-arginine level despite the continuous release of EDNF. *Eur J Pharmacol* 1990; 182: 573–6.
37. Asahara T, Bauters C, Pastore C, Kearney M, Rossow S, Bunting S, Ferrara N, Symes JF, Isner JM. Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *Circulation* 1995; 91: 2793–801.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung