

Sandra Michaela Schaab

Dr. med.

Einfluß des direkten Thrombininhibitors Melagatran auf die Entstehung atherosklerotischer Läsionen an der C57BL/6J Maus sowie Progression und Stabilisierung der atherosklerotischen Läsionen an der ApoE^{-/-} Maus

Geboren am 29.10.1980 in Baden-Baden

(Staats-)Examen am 20.11.2007 an der Universität Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. E. Blessing

Die Atherosklerose mit ihren Krankheitsbildern koronare Herzerkrankung, Apoplex und pAVK ist die Haupttodesursache in den westlichen Industrienationen und in der Bundesrepublik Deutschland. Die Erkrankung beruht auf einem chronisch-entzündlichen Geschehen, bei dem Entzündungszellen wie Makrophagen und Lymphozyten aufgrund zuvor gesetzter Schädigungen des Endothels in die Gefäßwand einwandern. Im Verlauf kommt es ebenfalls zur Akkumulation von oxidierten Lipiden.

In diesem entzündlichen Geschehen der Gefäßwand spielt auch die Serinprotease Thrombin eine wichtige Rolle. Dabei stehen nicht so sehr ihre Eigenschaften als Gerinnungsfaktor im Vordergrund, sondern vielmehr sind die Wirkungsweisen des Thrombin als entzündlicher Mediator von Bedeutung. In dieser Rolle beeinflusst Thrombin die Migration von Makrophagen durch die Gefäßwand ebenso wie MMPs und glatte Muskelzellen. Gleichzeitig steht Thrombin in Zusammenhang mit der Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NF- κ B und AP-1, die ebenfalls in das atherosklerotische Geschehen eingebunden sind. In dieser Arbeit sollte überprüft werden, ob die Gabe des direkten Thrombininhibitor Melagatran Einfluss auf fortgeschrittene atherosklerotische Plaques hat oder die Bildung früher atherosklerotischer Läsionen, so genannter „fatty streaks“, verhindert.

Dieses wurde anhand des Tiermodells der ApoE^{-/-} Maus mit C57BL/6J Hintergrund und mit dem Tiermodell der C57BL/6J Maus für frühe atherosklerotische Läsionen analysiert, indem 56

weibliche ApoE^{-/-} Mäuse, deren Alter 30 Wochen betrug, mit oder ohne Beimischung des direkten Thrombininhibitor Melagatran (500µmol/kg/die) über einen Zeitraum von 22 Wochen ernährt wurden, beziehungsweise 28 männliche C57BL/6J Mäuse, im Alter von 14 Wochen, über 8 Wochen mit oder ohne Melagatran ernährt wurden.

Die Gruppe der ApoE^{-/-} Mäuse zeigte eine signifikante Reduktion dünner fibrotischer Kappen und eine gleichzeitige prozentuale Zunahme von dickeren fibrotischen Kappen. Die Anzahl großer nekrotischer Kerne nahm signifikant ab, ebenso das Vorkommen von Erosionen der Media und der Plauegröße. Die Anzahl der Plaueeinblutungen, Cholesterinkristalle, Kalzifikationen, und lateralen Xanthomen veränderte sich nicht signifikant. Das DNA-Bindungsverhalten von NF-κB und AP-1 unter Melagatrangabe nahm signifikant ab. In immunhistochemischen Untersuchungen und speziellen Färbungen waren der Nachweis von α-actin signifikant erhöht und er Nachweis für MMP-9 signifikant erniedrigt. Bei Kollagen, Calcium und Makrophagen (MAC-2) konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

In der Gruppe der C57BL/6J Mäuse konnte nur ein Trend der verminderten Entwicklung früher atherosklerotischer Läsionen nachgewiesen werden.

Die Daten dieser Arbeit lassen den Schluss zu, dass der direkte Thrombininhibitor Melagatran besonders auf fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen Einfluss übt, denn Charakteristika instabiler Plaques wie dünne fibröse Kappen, zahlreiche lipidreiche Kerne und auch Erosionen der Media wurden durch Melagatran positiv beeinflusst und nahmen in ihrer Anzahl innerhalb der Tiergruppen ebenso wie die Plauegröße an sich signifikant ab. Diese Erkenntnisse eröffnen neue Therapieoptionen auf dem Gebiet der Atherosklerose und ihrer Folgeerkrankungen. Gelingt es auch beim Menschen fortgeschrittene atherosklerotische Plaques mittels der Gabe von Melagatran zu stabilisieren und eine Progression der Plaques zu verhindern, wäre es vielleicht möglich, Erkrankungen wie das akute Koronarsyndrom, Apoplex oder Myokardinfarkt in ihrem Auftreten zu reduzieren. Besonders die einfache orale Verabreichung ohne obligates anschließendes Monitoring spricht für die Gabe von Melagatran.