

Alexandra von Au

Dr. med.

## **Immunhistochemischer Nachweis relevanter Plaque-destabilisierender Markerproteine im humanen Arteria carotis interna-Präparat im Vergleich mit makroskopischen Instabilitätskriterien**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. D. Böckler

Die vorliegende Arbeit untersucht immunhistochemisch gefärbte, humane ACI-Präparate im Vergleich zwischen asymptomatischen und symptomatischen Carotispatienten im Rahmen einer randomisierten Studie. Man geht aktuell davon aus, dass es sich bei der Arteriosklerose der Carotisarterie um eine systemische Erkrankung mit inflammatorischer Komponente handelt, die initial vornehmlich durch Endothelverletzung induziert wird. An ihrem Pathomechanismus beteiligt sind verschiedene Schlüsselproteine, sieben davon wurden in der vorliegenden Arbeit auf ihren Einfluss auf eine Plaqueruptur untersucht. Ziel war es, eine individuelle Indikationsstellung zur operativen Behandlung der Carotisstenose auszuarbeiten, da diese mit steigenden Erkenntnissen zu Risikofaktoren, Morphologie und Pathomechanismus der Plaqueruptur einer arteriosklerotischen Plaque zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Die intraoperativ entnommenen ACI-Präparate wurden immunhistochemisch angefärbt mit Antikörpern gegen die arteriosklerotischen Schlüsselproteine ET-1, Glykophorin A, MMP 9, OPG, VCAM-1, VEGF und VSMA. Die Auswertung erfolgte mit einem semiquantitativen immunhistochemischen Score. Neuartig war hier die vorherige Einteilung der Gefäßschnitte in definierte Plaque- und Randzonen-Regionen nach vorherrschender Morphologie (Kalk, Cholesterin oder beide gemischt). Vorteil dieser neuen Methode ist die Möglichkeit qualitativ unterschiedliche Regionen einer Carotisplaque differenziert zu betrachten und auch einzeln zu bewerten. Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die insgesamt

20 Patienten in Gruppen nach den Kriterien Neurologie (SYM und AS), BMI, Alter und Stenosegrad eingeteilt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den asymptomatischen und symptomatischen Patienten. Bei der Untersuchung der RZ-Scores der Präparate in den Färbungen zu Glykophorin A und Osteoprotegerin waren die Scorewerte in der Gruppe der symptomatischen Patienten signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Glykophorin A und OPG scheinen folglich mit einer erhöhten Schlaganfallinzidenz assoziiert zu sein. Des Weiteren konnten signifikante Unterschiede in den Randzonenscores zwischen den Patienten mit hohem und niedrigem BMI erkannt werden. Osteoprotegerin war signifikant höher vertreten in der gemischten Randzone bei Patienten mit einem BMI  $\geq 26,3$ . Eine eventuelle Korrelation zwischen hohem BMI sowie hohem OPG und Plaqueruptur wurde diskutiert und sollte in einer Anschlussstudie genauer betrachtet werden. Zudem ergaben sich signifikant höhere Scores in der Randzone Cholesterin bei Patienten mit hohem BMI für die Proteine ET-1, VCAM-1, VEGF und VSMA. VEGF war zudem signifikant erhöht in den Randzonen Kalk und Gemischt in der Gruppe BMI 2. Weiterhin wurden die einzelnen Plaqueflächen vermessen und zwischen den Gruppen nach Neurologie und BMI verglichen. Es zeigten sich signifikant größere Cholesterin-Plaueflächen in der Gruppe BMI 2. Zudem wurde eine Trichrombindegewebsfärbung der Präparate angefertigt zur morphologischen Einteilung der Plaques nach den Stadien der AHA. Im Vergleich zwischen den Gruppen AS und SYM konnten hier keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es war jedoch eine Tendenz erkennbar, dass in der Gruppe SYM höhere Stadien erreicht werden.

Abschließend lässt sich aus den erlangten Daten die Hauptfragestellung dahingehend beantworten, dass es Unterschiede in der Verteilung der Proteine OPG und Glykophorin A zwischen symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenosen gibt. Diese Erkenntnis sollte in weiterführenden Studien an größeren Patientenkohorten erneut überprüft werden. Dabei erhaltene confirmatorische Daten sollten wiederum in die klinische Diskussion miteinbezogen werden.