

Mirjam Betz  
Dr. med.

## **Immunhistochemischer Nachweis und morphologische Verteilung der Expression inflammatorischer Marker im humanen Arteria carotis interna Präparat**

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dittmar Böckler

In Deutschland erleiden circa 30000 Menschen pro Jahr einen carotisassozierten Schlaganfall. Als Prophylaxe stehen drei verschiedene Therapieoptionen für die Behandlung der Carotisstenose zur Verfügung. Die rein medikamentöse Therapie zur Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, die operative Plaqueentfernung und die Stentimplantation. Die Therapieentscheidung, bezüglich konservativ versus operativ, erfolgt anhand evidenzbasierten statistischen Daten. Neueste Forschungsansätze haben das Ziel einer weiteren Verbesserung der Indikationskriterien, durch Kenntnis des individuellen Risikos. Seit circa 20 Jahren gibt es ein neues Arterioskleroseverständnis, in dem die Arteriosklerose nicht mehr als rein degenerative Erkrankung, sondern als ein in verschiedenen Phasen ablaufender inflammatorischer Prozess gesehen wird. In verschiedenen Vorarbeiten wurde gezeigt, dass inflammatorische Zellen und Proteine in ACI-Plaques vorkommen und bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten quantitativ unterschiedlich exprimiert werden. Durch zunehmende Erforschung zahlreicher Transduktionswege der Arterioskleroseentstehung erhofft man sich aktuell Markerproteine an regulatorischen Schlüsselstellen dieser Abläufe zu erkennen.

Ziel dieser Dissertation war es Kriterien, die zu einer Instabilität der Plaque führen können, zu detektieren, mit der Ambition eine effizientere Patientenselektion zu erreichen.

Dazu wurden Ausschälpräparate der ACI von je 10 Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose intraoperativ im Rahmen einer EEA entnommen. Mithilfe der Trichrome-Färbung (Bindegewebsfärbung) wurde die morphologische Untersuchung durchgeführt. Immunhistochemische Protokolle wurden für 7 inflammatorische Marker (CD 68, CRP, IL-1 $\beta$ , NF $\kappa$ B, PTX-3, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) etabliert und anhand eines semiquantitativen Scores ausgewertet. Es wurde ein Zonenmodell erarbeitet, anhand dessen eine kombinierte Betrachtung von Morphologie und Inflammation möglich wurde. Es wurde eine Einteilung des Präparates in 3 Hauptzonen (Plaque, Randzone, Kontrollzone) vorgenommen. Die statistische Analyse zur Untersuchung relevanter Unterschiede wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Wilcoxon Matched-Pairs Ranks Test durchgeführt.

Bei der Auswertung der Bindegewebsfärbung, die eine Zuordnung in die AHA-Klassifikation beinhaltet, stellte sich kein relevanter Zusammenhang zwischen dem morphologischen Bild der Plaque und der Symptomatik der Patienten dar. Die Ergebnisse der Immunhistochemie zeigten für alle untersuchten Marker eine höhere Expression in der Randzone zu gemischter Plaque im Vergleich zu der Kontrollzone. Zwischen den beiden Gruppen symptomatisch und asymptomatisch konnte kein signifikanter Unterschied in der Expression der inflammatorischen Marker festgestellt werden. Der Vergleich der Gruppen hinsichtlich vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren und eingenommenen Medikamenten zeigte in manchen Fällen einen signifikanten Unterschied zwischen den Scores der verschiedenen Randzonen. Auch bei der zusätzlich vorgenommenen Flächenauswertung stellten sich einige interessante Zusammenhänge dar.

Abschließend kann gesagt werden, dass in der vorliegenden Arbeit kein systematischer Zusammenhang zwischen der Expression inflammatorischer Proteine und der Symptomatik erkennbar war. Es konnte anhand des neu etablierten Zonenmodells ein heterogenes

Plaquemuster bezüglich Inflammation und Morphologie dargestellt werden. Die Ergebnisse haben zusätzlich gezeigt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikamente einen Einfluss auf die Proteinexpression, sowie die Morphologie der Plaque nehmen. Um eindeutige Signifikanzen diesbezüglich beschreiben zu können, sind Folgestudien notwendig.