

Philipp Sievers

Dr. med.

Antiinflammatorische und antiatherogene Effekte des Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Olmesartanmedoxomil und Calciumkanalblocker Amlodipinbesilat auf die fortgeschrittene Atheroprogression im ApoE^{-/-}-Modell

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Erwin Blessing

Die Atherosklerose ist eine chronisch inflammatorische Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems. Inflammatorische Prozesse kennzeichnen dabei alle Stadien der Atherosklerose, von der initialen endothelialen Aktivierung durch modifizierte Lipide bis hin zu Rupturen der atherosklerotischen Plaque. Viele der in die Atherogenese involvierten inflammatorischen Gene werden dabei durch den nukleären Faktor κ B reguliert, der seit langen als entscheidend proatherogener Faktor betrachtet wird.

Mit wachsendem Verständnis der Rolle der Inflammation in der Atherosklerose haben antiinflammatorische Strategien an Bedeutung gewonnen und eröffnen neue Therapieoptionen. Frühere Studien haben sowohl für Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als auch Calciumkanalblocker antiinflammatorische und atheroprotektive Effekte, unabhängig von der blutdruckreduzierenden Wirkung, zeigen können. Die meisten dieser Studien betrachteten dabei frühe Stadien der Atherosklerose, wohingegen Daten zu Einflüssen auf fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen kaum vorhanden sind. Gleichwohl kommt fortgeschrittenen Läsionen klinisch eine weitaus bedeutendere Rolle zu, so werden zwei Drittel der kardiovaskulären Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall durch Rupturen vulnerabler Plaques verursacht, die charakteristischerweise in fortgeschrittenen Stadien der Atherosklerose auftreten. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung antiinflammatorischer und antiatherogener Effekte des Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten Olmesartanmedoxomil und Calciumkanalblocker Amlodipinbesilat auf die fortgeschrittene Atheroprogression.

Für die Untersuchungen wurden 123 Apolipoprotein E defizienten Mäuse verwendet, die ausgehend von ihrem Alter von 15 und 25 Wochen jeweils vier Gruppen zugeordnet wurden, von denen je eine ergänzend zur Standardnahrung Olmesartanmedoxomil, Amlodipinbesilat

oder die Kombination beider Antihypertensiva erhielt. Die letzte der Gruppen fungierte als Kontrollgruppe und bekam ausschließlich die Standardnahrung. Nach 25-wöchiger Intervention wurden die 40 und 50 Wochen alten Tiere getötet, die Aorta thoracalis und abdominalis entnommen und das verbleibende Gefäßsystem mittels Formalin perfusionsfixiert. Die Arteria innominata wurde herauspräpariert, in Paraffin eingebettet und seriell geschnitten. Dem folgte die Bestimmung der Läsionsfläche und der Plaquekomposition, wie die Dicke der fibrösen Kappe, die Fläche des nekrotischen Kerns und das Vorhandensein von Kalzifikationen in Movats-Pentachrome-Färbungen. Ergänzend schloss sich ein immunhistochemischer Nachweis von Makrophagen innerhalb der Arteria innominata an. Zur Analyse der DNA-Bindungsaktivität des Transkriptionsfaktors nukleärer Faktor κ B in aortalem Gewebe erfolgten Untersuchungen mittels Electrophoretic mobility shift assays. Die Bestimmung von Unterschieden in der aortalen Genexpression von inflammatorischen Mediatoren innerhalb der Mausgruppen wurde mittels quantitativer Real-Time PCR durchgeführt. Darüberhinaus erfolgten *in vitro* Analysen der DNA-Bindungsaktivität des nukleären Faktors κ B in der murinen Makrophagen-Zelllinie RAW 264.7.

Die Daten der vorliegenden Studie zeigten eine signifikante Reduktion der atherosklerotischen Läsionsfläche unter Kombinationstherapie mit Olmesartanmedoxomil und Amlodipinbesilat bei den 50 Wochen alten Mäusen sowie unter Monotherapie mit Olmesartanmedoxomil bei den 40 Wochen alten Mäusen. In der histologischen Analyse der Plaquekomposition fanden sich eine signifikante Zunahme der Dicke der fibrösen Kappen bei den 50 Wochen alten Mäusen sowie eine Progression der nekrotischen Kerne bei den 40 Wochen alten Mäusen unter Therapie mit Amlodipinbesilat. Electrophoretic mobility shift assays nukleärer Extrakte der 50 Wochen alten Mäuse zeigten eine signifikant reduzierte Aktivität des Transkriptionsfaktors nukleärer Faktor κ B unter Therapie mit Olmesartanmedoxomil, Amlodipinbesilat sowie der Kombination der beiden Antihypertensiva gegenüber der Kontrolle. Die immunhistochemische Auswertung des Makrophagengehaltes und Analyse der aortalen Genexpression inflammatorischer Mediatoren erbrachte hingegen keine signifikanten Ergebnisse. Gleiches galt für die *in vitro* Untersuchung innerhalb der Makrophagen-Zelllinie RAW 264.7.

Die vorliegende Arbeit zeigte antiatherogene Effekte sowohl von Olmesartanmedoxomil als auch von Amlodipinbesilat in fortgeschrittenen Stadien der Atherosklerose, die durch antiinflammatorische Mechanismen vermittelt sein könnten und unterstreicht damit die Hypothese, dass eine antiinflammatorische Therapie auch in weit fortgeschrittenen Stadien zu

einer relevanten Inhibition der Atheroprogession führen kann. Insbesondere die Kombinationstherapie der beiden Antihypertensiva könnte sich dabei als äußerst sinnvoll in der Therapie fortgeschrittener atherosklerotischer Läsionen erweisen. Weitere Studien sind nötig, um die zugrunde liegenden Mechanismen hinter diesen atheroprotektiven Effekten genauer zu beleuchten und einen möglichen klinischen Nutzen zu ergründen.