

Stephan Metz

Über die Beeinflussung der Struktur und Größe atherosklerotischer Plaques durch unterschiedliche Maßnahmen im cholesteringefütterten Kaninchenmodell

Geboren am 16. 8. 1973 in Heidelberg

Reifeprüfung am 11. 5. 1993 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2000

Physikum am 21. 3. 1996 in Heidelberg

Klinisches Studium in München

Praktisches Jahr in München und Tel Aviv

Staatsexamen am 10. 5. 2000 an der Universität München

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie

Doktorvater: Priv. Doz. Dr. R. Kinscherf

In hypercholesterinämischen Kaninchen wurde der Einfluß unterschiedlicher Maßnahmen, wie Fütterungsdauer und -modus (kontinuierlich versus diskontinuierlich), Cholesterinzusatz zum Futter (0.5 % versus 2.0 % CHF), Behandlung mit unterschiedlichen Dosen von ProbucoI und Komplement C6-Defizienz auf die Größe und Struktur atherosklerotischer Läsionen in der Aorta mit dem Ziel analysiert, verschiedene Stadien der Atherosklerose, wie Induktion, Progression und Regression charakterisieren und Vergleiche zum Menschen herstellen zu können.

97 Weiße Neuseeland und 12 Komplement C6-defiziente Kaninchen wurden in vier Versuchsgruppen (A - D) eingeteilt: die Versuchsgruppe A1 erhielt 0.5 % CHF für 6 Wochen und A2 für 13 Wochen. Der Versuchsgruppe A3 wurde zunächst für 6 Wochen 0.5 % CHF und anschließend für weitere 7 Wochen SDF verabreicht. Den Tieren der Gruppe B wurde 13 Wochen 0.5 % CHF gefüttert und zusätzlich wurden sie mit 0.3% (Versuchsgruppe B1) und 1.0% (Versuchsgruppe B2) ProbucoI behandelt. Den Tieren der Gruppe C, die heterozygot (Versuchsgruppe C1) und homozygot Komplement C6-defizient (Versuchsgruppe C2) waren, wurde für 14 Wochen 0.5 % CHF gegeben. Die Tiere der Gruppe D erhielten 6 Wochen 2.0 % CHF. Anschließend wurden sie für weitere 8 (Versuchsgruppe D1), 23 (Versuchsgruppe D2) und 78 (Versuchsgruppe D3) Wochen mit SDF gefüttert.

Bei den Tieren wurde der Serumcholesterinspiegel, die Cholesterinexposition der Gefäßwand, der Cholesteringehalt der Aortenwand und durch computerunterstützte Morphometrie verschiedene Gefäßwandparameter, wie Plaquelänge und -fläche, Zelldichte etc., in 10 Segmenten der Aorta thoracica analysiert.

In der Versuchsgruppe A1 fanden wir sehr variable, jedoch homogene, zellreiche Intimaverdickungen in der Aorta thoracica (vergleichbar mit Typ I bis II Läsionen bzw. Fatty Streak oder

Milchstreifen beim Menschen). Typisch für diese Induktionsphase war eine signifikant positive Korrelation zwischen der Cholesterinexposition und dem Cholesteringehalt der Aortenwand, nicht jedoch zur Plaquegröße. Bei weiterer Zufütterung von CHF (Versuchsgruppe A2) nahmen die Plaquegröße und der Cholesteringehalt der Aortenwand signifikant gegenüber der Induktionsphase zu. Darüber hinaus traten für die Progressionsphase typische heterogene, weiterhin zellreiche Plaquestrukturen (Typ III bis IV Läsionen bzw. komplizierte Plaques), häufig mit charakteristischen Zeichen instabiler Plaques, auf. Nach Halbierung der Cholesterinzufütterungsdauer (Versuchsgruppe A3), mit dem Ziel die Progression zu hemmen, änderten sich trotz signifikant erniedrigter Serumcholesterinspiegel die verschiedenen Plaqueparameter nicht signifikant.

In der Probucolgruppe B wurde eine signifikante Reduktion der Plaquefläche und -länge bei ebenfalls signifikant geringerer Cholesterinexposition der Gefäßwand im Vergleich zur unbehandelten Versuchsgruppe A2 beobachtet. Gegenüber den Typ III bis IV Läsionen der Versuchsgruppe A2 herrschten in der Probucolgruppe relativ zellarme Plaques mit deutlich verminderter Schaumzellansammlung vor. Die Behandlung mit Probucol führte demnach sowohl zu einer Hemmung der Induktion als auch der Progression der Atherosklerose, mit einer Reduktion der Plaquegröße und –zusammensetzung, wobei die Wandläsionen bereits Kriterien stabiler Plaques erfüllten.

Bei den Komplement C6-defizienten Tieren (Gruppe C) war trotz Progressionsbedingungen und ähnlicher Cholesterinexposition der Gefäßwand wie in der Versuchsgruppe A2 das Wachstum der Plaquegröße signifikant um ca. 50-75 % gehemmt. Auch die für frühe Wandveränderungen typische Struktur – Intimaverdickungen vergleichbar mit Typ I bis II Läsionen – ließ auf eine massive Hemmung der Plaqueinduktion und –progression und damit entzündlicher Plaqueprozesse schließen.

In der Gruppe D wurde nach Induktion einer Atherosklerose und langfristiger (> als ein Jahr) Gabe von Standardfutter eine signifikante Regression atherosklerotischer Plaques bezogen auf die Zelldichte beobachtet, wobei diese alle histologischen Kriterien stabiler Plaques (vergleichbar Typ IVa bis V Läsionen) erfüllten. Eine signifikante Reduktion der Plaquegröße bzw. Lumenstenose fand jedoch nicht statt.

Mit morphologischen und biochemischen Parametern wurden erstmals verschiedene Stadien der Atherosklerose (Induktion, Progression, Regression) detaillierter charakterisiert, wobei besonderer Wert auf klinisch wichtige Meßgrößen, wie Plaquestabilität (Zellularität) und Lumenstenose (Plaquegröße), gelegt wurde. Die tierexperimentell erhobenen Daten wurden mit bisher für die lipinduzierte Arteriosklerose am Menschen bekannten Ergebnissen verglichen. Neue Perspektiven für die Pathophysiologie dieser Erkrankung beim Menschen werden bei der Hemmung der Induktion und Progression aufgezeigt, bei der Regression wird das pathomorphologische Korrelat von Gefäßwandveränderungen vorgestellt, das als Erhöhung der Plaquestabilität angesehen wird und damit, vergleichbar zum Menschen, als Grundlage einer Senkung der Herzinfarktinzidenz durch Verminderung von Risikofaktoren gilt.