

Wolfram Schief

Dr. med.

Lösliche Adhäsionsmoleküle als Serummarker für Arteriosklerose beim Menschen

Geboren am 03.05.1969 in Tübingen

Reifeprüfung am 10.05.1988 in Reutlingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1990 bis WS 1996/97

Physikum am 23.03.1992 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Ludwigsburg

Staatsexamen am 15.11.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. C. Bode

Adhäsionsmoleküle spielen in der Pathogenese der Arteriosklerose eine entscheidende Rolle, indem sie die Anheftung von Leukozyten ans Endothel und deren Einwandern ins Gewebe vermitteln. VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), das wie ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) und E-Selektin vom Endothel im Bereich arteriosklerotischer Läsionen vermehrt exprimiert wird, ist für den Adhäsionsprozess von Makrophagen und T-Lymphozyten, denen bei der Entstehung der Arteriosklerose ein zentraler Stellenwert zukommt, besonders wichtig. Von der Zellmembran abgespaltene Formen der Adhäsionsmoleküle werden in die Extrazellulärflüssigkeit abgegeben, so daß diese auch im Blut nachweisbar sind. Die Konzentration der löslichen Adhäsionsmoleküle in der Extrazellulärflüssigkeit korreliert dabei mit der Expressionsdichte der membranär verankerten Adhäsionsmoleküle. Aufgrund dieser Zusammenhänge wurde die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung durchgeführt, ob eine Korrelation zwischen der Serumkonzentration der löslichen Adhäsionsmoleküle und dem Flächenausmaß der arteriosklerotisch veränderten Gefäßinnenwand des Körpers besteht.

Um eine Quantifizierung des Ausmaßes der Arteriosklerose zu ermöglichen, wurde die von Arteriosklerose befallene Gefäßinnenwandfläche zwischen infrarenaler Aorta abdominalis und den Kniearterien beidseits aus Becken-Bein-Angiographien ermittelt. Hierfür wurde das

arterielle Gefäßsystem des Menschen vereinfachend als Aneinanderreihung von Kreiszyindermänteln unterschiedlicher Durchmesser angesehen. Der Flächeninhalt des Zylindermantels entspricht dabei der Gefäßwandinnenfläche des entsprechenden Gefäßsegments. Die Angiographien wurden auf Wandunregelmäßigkeiten hin untersucht und diese arteriosklerotisch veränderten Gefäßwandflächen zugeordnet.

Die Untersuchungen zeigen eine strenge Korrelation der Serumkonzentration des löslichen VCAM-1 mit dem Flächenausmaß der Arteriosklerose beim Menschen. Im Blut gelöstes ICAM-1 oder E-Selektin zeigen ebensowenig einen Zusammenhang mit dem Flächenausmaß der Arteriosklerose wie die als Marker für Endothelschädigung geltenden Parameter lösliches Thrombomodulin und PAI-1. Teilt man die pAVK-Patienten anhand ihrer VCAM-1-Serumkonzentration in zwei gleich große Gruppen, so unterscheiden sich die aus der Becken-Bein-Angiographie ermittelten arteriosklerotischen Flächen der beiden Gruppen hoch signifikant voneinander. Außerdem weisen pAVK-Patienten mit einer ausgedehnten arteriosklerotischen Gesamtfläche in ihren VCAM-1-Serumkonzentrationen ebenfalls einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zu einer hinsichtlich der pAVK asymptomatischen Personengruppe gleichen Alters auf. Die gesamte Gruppe der pAVK-Patienten weicht in ihren Serumkonzentrationen an löslichem VCAM-1 von denen dieser Kontrollgruppe jedoch nicht nennenswert ab. Alle pAVK-Patienten unterscheiden sich aber hoch signifikant von asymptomatischen Personen unter 40 Jahren. Ein Zusammenhang zwischen der Serum-VCAM-1-Konzentration und der klinischen Einteilung der pAVK nach Fontaine-Stadien läßt sich nicht darstellen.

Koronarangiographierte Personen, die je nach Ausdehnung des Arteriosklerosebefalls der drei Hauptgefäße in drei Gruppen unterteilt wurden, weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede ihrer VCAM-1-Serumkonzentrationen auf. Im Vergleich zu jungen, kardiologisch asymptomatischen Personen liegen die Konzentrationen des löslichen VCAM-1 der Patienten mit Koronarsklerose aber signifikant höher.

Aufgrund dieser Ergebnisse könnte löslichem VCAM-1 die Bedeutung als Serummarker für Arteriosklerose beim Menschen zukommen. Erhöhte Konzentrationen könnten insbesondere zur Erkennung noch asymptomatischer Verläufe der Arteriosklerose dienen, die danach durch nicht invasive diagnostische Verfahren gesichert werden sollte. Eine frühe Sekundärprävention durch konsequente Therapie vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Gabe von Acetylsalicylsäure könnte dann erfolgen, womit eine Verlangsamung des Fortschreitens der Arteriosklerose und damit eine Verringerung ihrer Komplikationen möglich

wäre. Bei sehr hohen Konzentrationen an löslichem VCAM-1 muß insbesondere bei fehlender Claudicatio intermittens-Symptomatik an den Mitbefall der Aorta mit der Gefahr der Ausbildung aneurysmatischer Konplikationen gedacht werden. Ferner könnte lösliches VCAM-1 eventuell als Parameter für die Verlaufsbeurteilung der atherogenen Wirkung der Stoffwechselstörungen Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus oder einer medikamentösen Therapie der Arteriosklerose dienen.