

Johannes Eschrich  
Dr. med.

## **Der Einfluss von biomechanischer Dehnung und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auf variköse Remodellierungsprozesse**

Fach/Einrichtung: Physiologie  
Doktorvater: apl. Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Korff

Trotz der hohen Prävalenz einer Varikosis und möglicher schwerwiegender Komplikationen sind die molekularen Mechanismen, die zur Entstehung von Varizen führen, nur unzureichend verstanden. Aufgrund dessen gibt es noch keine wirksamen medikamentösen Therapien, die gezielt in den molekularen Pathomechanismus der Varizenentstehung eingreifen.

Im Rahmen des varikösen Gefäßumbaus kommt es makroskopisch zu einem verdickten und gewundenen Erscheinungsbild der betroffenen Venen. Auf molekularer Ebene gehen variköse Remodellierungsprozesse unter anderem mit einer Phänotypänderung der glatten Gefäßmuskelzellen vom kontraktile zum synthetischen Phänotyp einher, was zum Beispiel zu deren verstärkter Proliferation führt. Außerdem kommt es zu einem Umbau der extrazellulären Matrix mit Hilfe von Matrix-Metalloproteinasen wie MMP-2 und MMP-9. Im Mittelpunkt der Pathophysiologie der Varikosis steht ein gestörter venöser Rückstrom zum Herz, der zu einer Druck- und Volumenbelastung in den Beinvenen führt. Diese hat nach dem Gesetz von Laplace eine Erhöhung der Wandspannung zur Folge. In vorhergehenden Arbeiten wurde gezeigt, dass eine Erhöhung der Wandspannung in Venen ausreichend ist, um den mechanosensitiven Transkriptionsfaktor Aktivator-Protein-1 (AP-1) zu aktivieren und über die Expression entsprechender Zielgene (z. B. MCP-1, MMP-2, MMP-9) variköse Remodellierungsprozesse zu initiieren.

Vor dem Hintergrund, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) im Rahmen ihrer pleiotropen Wirkungen die Aktivität von AP-1 hemmen, wurde die Hypothese aufgestellt, dass Statine varikösen Remodellierungsprozessen entgegenwirken können. Insofern hatte die vorliegende Arbeit zum Ziel, den Einfluss von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren auf wichtige Prozesse im Rahmen der Varizenentstehung zu untersuchen.

Basierend auf Experimenten mit humanen venösen Gefäßmuskelzellen, perfundierten murinen Venen und Analysen humaner Varizen wurde gezeigt, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (1) *in vitro* die Proliferation von venösen Gefäßmuskelzellen hemmen und die Expression bzw. Proteinmenge des AP-1-Zielgens MCP-1 verringern. (2) Statine sind in der Lage, druckinduzierten Veränderungen in Mausgefäßen entgegenzuwirken. So wurde in murinen Venen beobachtet, dass ein supraphysiologischer Füllungsdruck zu einer Erhöhung der MMP-2- und MCP-1-Proteinmenge sowie zu einer gesteigerten Proliferation der Gefäßwandzellen führt. Außerdem zeigte sich unter diesen Bedingungen eine Verminderung der Proteinmenge von Myokardin, ein Markerprotein des kontraktile, ruhenden Phänotyps glatter Gefäßmuskelzellen. Eine Behandlung mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren konnte die genannten druckinduzierten Reaktionen inhibieren. Darüber hinaus wurde in humanen Gewebeproben nachgewiesen, dass (3) in Varizen eine erhöhte MCP-1-, MMP-2- und MMP-9-Proteinmenge sowie eine gesteigerte Proliferation von Zellen der Gefäßwand im Vergleich zu gesunden Venen vorliegt. Ferner ist die Myokardin-Proteinmenge in humanen Varizen vermindert. Eine langjährige Statin-Therapie (z. B. aufgrund einer Hypercholesterinämie) konnte offenbar diesen Phänotypänderungen entgegenwirken und führte dementsprechend zu einer verringerten Proteinmenge von MCP-1, MMP-2 und

MMP-9, einer verminderten Proliferation von Gefäßwandzellen sowie einer erhöhten Proteinmenge von Myokardin in humanen Varizen.

Zusammenfassend konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit erstmalig nachgewiesen werden, dass HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in der Lage sind, der Aktivierung zellulärer Prozesse entgegenzuwirken, die eine variköse Remodellierung fördern. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine entsprechende Medikation bei Patienten die Progression einer Varikosis verlangsamt bzw. die Rezidivrate nach einer operativen Intervention verringert. Ausgehend von dieser Arbeit ist eine weiterführende multizentrische klinische Studie in Planung, die die Wirksamkeit einer Statin-Therapie auf Varikosis-Progression und Rezidiv-Varikosis untersuchen soll.