

Jonas Christopher Rusnak

Dr. med.

Bedeutung von Ticagrelor im Hinblick auf plaquestabilisierende und antiinflammatorische Effekte auf fortgeschrittene atherosklerotische Läsionen in einem Apolipoprotein E-defizienten Mausmodell

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Preusch

Im Rahmen der Akutbehandlung des Akuten Koronar Syndroms (ACS) wird Ticagrelor als Standardtherapeutikum eingesetzt und reduziert gegenüber Clopidogrel die Zahl der durch kardiovaskuläre Ereignisse verursachte Todesfälle. In der Langzeittherapie nach Myokardinfarkt zeigen Studien ebenfalls einen Vorteil von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität sowie eine Reduktion des Re-Myokardinfarkttrisikos.

In dieser Studie wurden die Effekte einer Langzeittherapie von Ticagrelor auf die Größe und die Stabilität bereits fortgeschrittener atherosklerotischer Plaques in einem Apolipoprotein E-defizienten Mausmodell evaluiert. In weiteren in-vitro Versuchen an Makrophagen vom Klon RAW264.7 wurden antiinflammatorische Effekte und der Einfluss von Ticagrelor auf die Aufnahme von oxidiertem LDL (oxLDL) in Makrophagen untersucht.

20 Wochen alte Apolipoprotein E-defiziente Mäuse erhielten eine Standarddiät mit Ticagrelor in einer Konzentration von 0,15% für insgesamt 25 Wochen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (n = 11) zeigten die mit Ticagrelor behandelten Mäuse (n = 13) einen Trend zur Reduktion der Plaquesgröße, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Im Hinblick auf die Plaquestabilität konnte eine signifikante Reduktion der Größe des nekrotischen Kernes sowie eine Zunahme der Dicke der fibrösen Kappe nachgewiesen werden.

In den durchgeführten in-vitro Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Makrophagen, die mit Ticagrelor behandelt wurden, eine signifikant niedrigere Apoptoserate aufwiesen. Zur weiteren Evaluation möglicher Ursachen der geringeren Apoptoserate wurden weitere in-vitro Versuche in Hinblick auf die Aufnahme von oxLDL durchgeführt. Hier konnte nachgewiesen

werden, dass Zellen unter der Therapie mit Ticagrelor eine signifikant reduzierte oxLDL Aufnahme aufwiesen.

Zusammengefasst konnte in dieser Studie ein Ticagrelor-abhängiger plaquestabilisierender Effekt nachgewiesen werden. In den in-vitro Versuchen zeigte Ticagrelor eine antiapoptotische Wirkung, die möglicherweise durch eine hemmende Wirkung auf die oxLDL Aufnahme der Zellen verursacht sein kann. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es unter Ticagrelor zu einem stabileren Plaquephänotyp kommt.