

Zeynep Arica

Dr. med.

Histologische Validierung der mittels computertomographischer Angiographie erfassten Entwicklung kalzifizierter aortaler atherosklerotischer Plaques im Kaninchenmodell

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Grigorios Korosoglou

Die computertomographische Angiographie ermöglicht die nicht-invasive Detektion und Analyse der Plaquekomposition und -quantifizierung in seriellen Untersuchungen. Bei der Analyse der feingeweblichen Plaquezusammensetzung stellt die Histopathologie nach wie vor den Goldstandard dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Effekte der endothelialen Wandschubspannung und der lipidsenkenden Pharmakotherapie (Simvastatin und Nikotinsäure) auf die aortalen atherosklerotischen Plaques in hereditär hyperlipidämien (WHHLMI) Kaninchen histopathologisch untersucht. Hierbei wurden zirkuläre, aortale Querschnitte angefertigt und mit Hilfe der folgenden pathohistochemischen Färbungen untersucht: (i) Hämatoxylin-Eosin-, (ii) Anti-RAM-11-, (iii) Berliner-Blau-, (iv) Movat's Pentachrom-Färbung. Anschließend erfolgte ein bildmorphologischer Vergleich zwischen der computertomographischen Angiographie und der Histopathologie.

In den aortalen Segmenten aus den sogenannten Prädilektionsstellen mit niedriger endothelialer Wandschubspannung konnte eine höhere Plaquegröße, Plaquekalzifizierung und Makrophagendichte im Vergleich zu den aortalen Segmenten aus der thorakalen Aorta mit hoher endothelialer Wandschubspannung nachgewiesen werden. Bei der Analyse der Effekte der lipidsenkenden Pharmakotherapie konnte an den Prädilektionsstellen mit niedriger endothelialer Wandschubspannung eine signifikant geringere Plaquegröße, Plaquekalzifizierung und Makrophagendichte in der Therapiegruppe mit

der Kombinationstherapie aus Simvastatin und Nikotinsäure gegenüber der Placebogruppe beobachtet werden. Der Unterschied zwischen der Therapiegruppe mit der Kombinationstherapie und der Placebogruppe bezüglich der Plaquegröße war trotz des signifikanten Ergebnisses klein. Die Reduktion der Inflammation mit der Makrophagendichte als Surrogatmarker und der Plaquekalzifizierung waren hochsignifikant unter der Kombinationstherapie. Die Segmente aus den nicht Prädilektionsstellen der thorakalen Aorta mit hoher endothelialer Wandschubspannung wiesen keine relevanten Unterschiede bezüglich der Plaquegröße, der Plaquekalzifizierung und der Makrophagendichte zwischen der Therapiegruppe mit der Kombinationstherapie aus Simvastatin und Nikotinsäure und der Placebogruppe auf. Unter den anderen Tiergruppen konnten sowohl für die Segmente aus den Prädilektionsstellen als auch für die Segmente aus den restlichen Abschnitte der thorakalen Aorta in den meisten Fällen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Plaquegröße, Plaquekalzifizierung und Makrophagendichte festgestellt werden. Neben den methodischen Limitationen bei der histopathologischen Aufarbeitung könnten die kurze Therapiedauer, die relativ niedrige Anzahl der untersuchten Tiere pro Tiergruppe und die fehlende Sicherstellung der täglichen Medikamenteneinnahme der Tiere trotz Verwendung von angereichertem Spezialfutter die Ergebnisse dieser Arbeit erklären.

Die enge Korrelation der „shear stress“ Bildgebung mit der computertomographischen Angiographie und mit den histopathologischen Resultate hebt noch mal die wichtige Rolle der computertomographischen Angiographie zur frühzeitigen Erkennung und Charakterisierung atherosklerotischer Gefäßveränderungen im klinischen Kontext hervor. Durch den Einsatz dieser nicht-invasiven Technik kann durch die frühzeitige und maßgeschneiderte Einleitung einer effektiven Pharmakotherapie die Verbesserung der Prognose von Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen erreicht werden. Weiterhin kann diese Technik zur gezielten Überwachung der Therapieeffekte im longitudinalen Verlauf dienen.