

Elmar Kaiser

Dr. med.

**Immunhistochemische Phänotypisierung von Carotisplaquezyclindern:  
Plaquemorphologie als Prädiktor einer zerebralen Ischämie.**

Geboren am 04.03.1975 in Warburg

Reifeprüfung am 11.06.1994 in Paderborn

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 / 1996 bis SS 2002

Physikum am 08.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und Wien

Praktisches Jahr in Heidelberg, Boston (Harvard University), Zürich

Staatsexamen am 20.06.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. J.-R. Allenberg

Ein Schlaganfall ist in Deutschland die dritthäufigste zum Tode führende Krankheitsentität. Der thrombembolisch bedingte Schlaganfall lässt sich pathogenetisch auch auf die hochgradige Stenose der extrakraniellen A. carotis interna (ACI) zurückführen. Dabei steigt das Risiko eines ipsilateralen ischämischen Hirninfarkts mit zunehmendem Stenosegrad. In Form der Carotisthrombendarteriektomie (TEA) existiert eine operative Methode zur Prävention eines Carotis-assoziierten ischämischen Insultes. Die Indikation zur Operation wird gegenwärtig anhand des präoperativ bestimmten Stenosegrades der ACI gestellt. Das Ausmass der Stenose ist dabei positiv mit der Auftretenswahrscheinlichkeit eines apoplektischen Geschehens korreliert. Andere prognostische Faktoren für eine bevorstehende Symptomatik sind im klinischen Alltag nicht etabliert. Die Zusammensetzung der atherosklerotischen Läsion liefert Hinweise auf die Progression des Plaques und eine damit verbundene fortschreitende vaskuläre Lumenreduktion. Durch die Analyse der Plaquebiologie ergeben sich damit grundsätzliche Hinweise auf strukturelle Veränderungen des atherosklerotischen Plaquareals, die letztlich zu einer Plaqueruptur bzw. lokalen endothelständigen vaskulären Thrombosierung und anschliessender Embolisation führen können. Aufgrund der unterschiedlichen Stabilität atherosklerotischer Läsionen bei

asymptomatischen und symptomatischen Patienten lassen sich zugrundeliegende Unterschiede in der vaskulären Biologie vermuten, die Einfluss auf die Symptomatik des Patienten nehmen können.

Die vorliegende Untersuchung beschreibt ausgewählte Faktoren an drei verschiedenen Gruppen (asymptomatische Patienten (n=29), symptomatische Patienten (n=42), Kontrollgruppe (n=12)). Die untersuchten Faktoren lassen sich drei Teilbereichen zuordnen, deren Bedeutung für die Ausbildung atherosklerotischer Läsionen und ihre Progression bis zur klinischen Manifestation bekannt sind (inflammatorische Zellen, Adhäsionsmoleküle und Selektine, Koagulationsmodulatoren). Der Nachweis der Faktoren erfolgt über die immunhistochemische Anfärbung der aufbereiteten Carotis-Eversion-Zylinder am Kryostatgewebeschnitt. Die Farbeexpressionen der nachgewiesenen Antigene werden innerhalb der jeweiligen CD-Serie über die Zuordnung zu Referenzfärbungen semiquantitativ miteinander verglichen. Der Untersucher ist dabei in Bezug auf die Gruppenzugehörigkeit der Proben geblindet.

Die statistische Auswertung zeigt eine hochsignifikant erhöhte Expression aller untersuchten Faktoren in der symptomatischen Gruppe gegenüber dem Kontrollkollektiv. Der Vergleich der asymptomatischen Gruppe mit dem Kontrollkollektiv zeigt einen Trend, aber keine statistisch signifikante Erhöhung der bestimmten Faktoren. Innerhalb der symptomatischen Gruppe sind bis auf die Makrophagenmarker alle untersuchten Antigene der inflammatorischen Zellen im Vergleich zur asymptomatischen Gruppe statistisch signifikant erhöht expremiert. Die Adhäsionsmoleküle und Selektine zeigen im Vergleich der beiden Gruppen keine einheitliche Tendenz. Allein CD62P ist in der symptomatischen Gruppe statistisch signifikant gegenüber der asymptomatischen Gruppe erhöht. Die Koagulationsmodulatoren sind dagegen in der symptomatischen Gruppe signifikant häufiger als in der asympomatischen Gruppe nachweisbar.

Die erhobenen Daten unterstützen die These der erhöhten lokalen Plaqueinstabilität durch inflammatorische Prozesse und deren Bedeutung für die Ausbildung von endothelständigen Thromben an umschriebenen Läsionen der ACI. Daraus ergibt sich die hohe prognostische Aussagekraft einzelner Antigene für die weitere Progression einer atherosklerotischen Läsion im Bereich der ACI bei vorhandener Expression des entsprechenden Antigens.

Die Untersuchung der vaskulären Biologie stenosierender Läsionen der ACI bietet grundlegende Einsichten in Pathogenese und Verlauf der Carotis-assoziierten thrombembolischen Ereignisse. Mit Hilfe verschiedener bildgebender Verfahren wird versucht, nicht nur den Stenosegrad der ACI, sondern auch die unterschiedliche strukturelle

Zusammensetzung der atherosklerotischen Läsion wiederzugeben. Auf diese Weise soll neben der rein physikalischen Dimension der stenosierte ACI auch die biologische mehr Gewicht erhalten. Eine weitere Erforschung der Einflussnahme der vaskulären Biologie auf die Ausbildung einer manifesten klinischen Symptomatik ist bedeutsam für die Risikoeinstufung der stenosierte ACI und kann in Form von Analysen am Operationspräparat Aufschluss über die Selektionskriterien für die Carotis-TEA liefern.