



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchung der Entwicklung von zerebralen Mikroblutungen und
Amyloid β -Ablagerungen nach Langzeit-Statintherapie im
transgenen APP23-Mausmodell**

Autor: Alexander Venus
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. M. Fatar

Die Zerebrale Amyloid Angiopathie (CAA) rückt durch ihre enge Verbindung mit neurodegenerativen Erkrankungen wie dem M. Alzheimer zunehmend in den Fokus der Forschung. Die CAA ist durch extrazelluläre Ablagerungen des Proteins Amyloid β ($A\beta$) in zerebralen Gefäßen gekennzeichnet. Diese führen im Verlauf zur Infiltration und letztlich zur Destruktion der Gefäßwand, was in der Folge mit Mikroblutungen (cMBs) und einem erhöhten Risiko für atypische Lobärblutungen einhergeht. Ziel dieser Studie war es, den Effekt des HMG-CoA-Reduktasehemmers Atorvastatin auf ein transgenes Mausmodell der CAA (APP23) zu untersuchen.

Für den Versuch wurden fünf Gruppen gebildet. (8, 12, 16, 20, und 24 Monate alte APP23 Mäuse, jeweils mit Wildtyp-Kontrollgruppen). Diese bekamen für unterschiedlich lange Zeit ein mit Atorvastatin angereichertes Futter (60 mg/kg) unter ad-libitum Futtergabe. Nach Erreichen des vorgesehenen Alters wurde eine 9.4 Tesla *High Field* MRT Messung mit dem Biospec 94/20 USR *small animal system* durchgeführt und die Mäuse histologisch ausgewertet. Als Zielgrößen wurden die Anzahl und Größe der cMBs, sowie die vaskulären und parenchymalen $A\beta$ -Ablagerungen gewählt.

Die Auswertung der cMBs zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Atorvastatin behandelten Mäusen und unbehandelten Kontrollmäusen, sowohl in der Histologie als auch mittels der Analyse der MR-Bilder. Die Auswertung der Plaques zeigte beim Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Mäusen sowohl im MRT als auch bei der histologischen Quantifizierung der Amyloidlast keinen signifikanten Unterschied.

Bei allen Ergebnissen war eine hohe interindividuelle Streuung der Zielgrößen zu beobachten, die für zukünftige Studien höhere Gruppengrößen notwendig macht und bisher unbekannte epigenetische Einflussfaktoren vermuten lässt.

Ein protektiver Einfluss einer langfristigen Statingabe auf die CAA kann in dieser Studie nicht belegt werden. Das hier vorgestellte und charakterisierte APP23-Mausmodell, sowie die MR-tomographischen und histologischen Analysen der Einzelpathologien eignen sich jedoch gut, weiter an den genauen Pathomechanismen und möglichen therapeutischen Möglichkeiten der CAA zu forschen.