

1 Einleitung und Zielstellung

Trotz großer Fortschritte weltweiter Forschung zur Atherosklerose stellen Herz-Kreislaufkrankungen noch immer die Haupttodesursache der Menschen westlicher Zivilisation dar. Diagnostisch stellt sich das Problem, dass Atherosklerose derzeit nur im weit fortgeschrittenen Stadium der Okklusion oder Stenosierung des Gefäßlumens bildgebend dargestellt werden kann; die bildgebende Diagnostik früherer, aber ebenfalls hoch gefährlichen Stadien ist zur Zeit nicht möglich. Seit einiger Zeit gibt es hinsichtlich dieses diagnostischen Fensters Fortschritte im Bereich der Magnetresonanztomographie (MRT): Unter anderem fanden vielversprechende Untersuchungen mit eisenoxidhaltigen (RUEHM et al 2001b und 2002; SCHMITZ 2003) und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln (RUEHM et al 2001a; BARKHAUSEN et al 2003) statt, in denen eine deutliche Signalreduktion- bzw. Signalverstärkung atherosklerotisch veränderter Blutgefäßwände erzielt werden konnte. Die Kontrastmittel reichern sich in atherosklerotischen Gefäßläsionen an. Es ist allerdings nicht bekannt, wo genau sich die Kontrastmittel innerhalb der Gefäßwand anreichern und weshalb.

Ziel einer ersten Versuchsreihe der vorliegenden Arbeit ist deshalb, zwei gadolinium(Gd)haltige Kontrastmittel am Atherosklerose-Tiermodell **Watanabe heritable hyperlipidemic-** (WHHL-) Kaninchen zunächst in vivo unter Einsatz magnetresonanztomographischer Methoden und anschließend in vitro mit Hilfe mikroskopischer Methoden zu untersuchen und die Kontrastmittel histologisch zu detektieren.

Im Vordergrund der eigenen Untersuchungen steht hierfür zunächst das Studium der atherosklerotischen Läsionen der WHHL-Kaninchen: Die histologische Charakterisierung und Klassifizierung von Plaquestadien sollen Rückschlüsse auf die Kontrastmittelanreicherung und über einen Zusammenhang zwischen Plaquestadium und Kontrastmittelaффinität ermöglichen.

In der Hauptuntersuchung sollen die Kontrastmittel mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie in den Gefäßläsionen detektiert werden. Zur genauen Lokalisation werden hierzu Serienschritte angefertigt, die histologisch und immunhistologisch gefärbt und vergleichend untersucht werden sollen. Die histologische Lokalisation soll Aufschluss darüber geben, ob und wo eine Anreicherung in Plaques sowie in welchen Plaquestadien erfolgt, um die Anreicherungsmechanismen der Kontrastmittel nachvollziehen zu können. Hierzu dient insbesondere die vergleichende Untersuchung der beiden Gd-haltigen Kontrastmittel zu zwei Zeitpunkten post applicationem. Von zentralem Interesse ist es, die Hypothese, dass sich die Kontrastmittel durch blutständige Monozyten (Makrophagen) in den Plaques anreichern, zu prüfen.

In einer zweiten Versuchsreihe wird das Anreicherungsverhalten der Gd-haltigen Kontrastmittel in einem einfachen In-vitro-Modell im Vergleich zu einem partikulären, eisenoxidhaltigen Kontrastmittel untersucht. Hierzu sollen isolierte Aorten von WHHL-Kaninchen für bis zu zwei Stunden in den Kontrastmittellösungen verbracht werden und anschließend auf eine Kontrastmittelanreicherung fluoreszenzmikroskopisch, im Falle des eisenoxidhaltigen Kontrastmittels histologisch untersucht werden.

Schließlich sollen die Untersuchungsergebnisse beider Versuchsreihen hinsichtlich ihres Anreicherungsmusters vergleichend betrachtet werden, um Aufschluss über die Anreicherungsmechanismen der Kontrastmittel zu erhalten und um die Basis eines In-vitro-Modells für weiterführende Untersuchungen an humanem Plaquematerial zu prüfen.