

## 5. Zusammenfassung

**Michaela Tiemann**

**Untersuchungen zur Pathogenese der Atherosklerose  
am Modell der „Cuff“-induzierten Neointimabildung in der Maus**

Die Pathogenese der Atherosklerose ist komplex und wird noch nicht vollständig verstanden. Die Erprobung neuer Substanzen mit antiatherosklerotischem Wirkungsmechanismus im Tierversuch wird dadurch erschwert, dass sich die Erkrankung nur langsam entwickelt. In der vorliegenden Arbeit wird daher ein Modell der „Cuff“-induzierten Neointimabildung bei der Maus charakterisiert. Es wird (a) der Einfluss verschiedener Gene auf die Neointimabildung untersucht, (b) festgestellt, ob die Reaktion durch ein cholesterolreiches Futter beeinflusst wird und (c) der Zeitverlauf der Neointimabildung untersucht. Außerdem wird überprüft, welchen Effekt die Gabe des HMG-CoA Reduktasehemmers Simvastatin hat

Das Modell der „Cuff“-induzierten Neointimabildung erwies sich als ein gut anwendbares Modell, das reproduzierbare Ergebnisse liefert, wenn die Gruppe mindestens zehn Tiere umfasst und pro Gefäß mindestens sechs H.E.-Schnitte ausgewertet werden.

Sieben Tage nach der Operation wies ein Teil der Gefäße eine Neointima auf. Vierzehn Tage nach dem Eingriff war diese Schicht bei fast allen operierten Gefäßen zu erkennen. Beim Vergleich der Mausstämme zeigte sich, dass ApoE Knockout Mäuse signifikant mehr Neointima ausbilden als der Wildtyp-Mausstamm C57BL/6J. Die Gabe eines Futters mit einem erhöhten Cholesterolgehalt führte zu unerwarteten Ergebnissen: bei eNOS Knockout Mäusen war die Neointimabildung verstärkt und bei ApoE Knockout Mäusen vermindert. Die Gabe von Simvastatin führte bei C57BL/6J- und ApoE Knockout Mäusen, nicht jedoch bei eNOS Knockout Mäusen zu einer signifikanten Reduktion der Neointimabildung. Außerdem verdoppelte diese Substanz den Gesamtcholesterolspiegel bei ApoE Knockout Mäusen und erhöhte gleichzeitig die eNOS Expression im Herz bei diesem Maustyp. Dadurch konnte gezeigt werden, dass der Grad der Neointimabildung nicht ausschließlich durch den Gesamtcholesterol- und Triglyceridspiegel bestimmt wird, sondern auch vom Grad der eNOS Expression abhängig ist.

In ihrem Aufbau und ihrer Entstehung ist die Neointima jedoch nur begrenzt mit dem Prozess der Atherogenese vergleichbar. Das Modell der „Cuff“-induzierten Neointimabildung bei der Maus kann die bereits vorhandenen Atherosklerose-Tiermodelle aber ergänzen.

## Summary

**Michaela Tiemann**

**Investigations on the pathogenesis of atherosclerosis**

**The model of „cuff“-induced neointima formation in mice**

Atherosclerosis is a complex disease process which has not yet been fully understood. Testing of new antiatherosclerotic compounds in animal models is difficult because advanced atherosclerotic lesions develop very slowly. Therefore, this study was designed to establish and to characterize a new model of „Cuff“-induced neointima formation in mice. Using this model I evaluated whether the knockout of different genes (apoE, eNOS, LDL-rezeptor, eNOS and LDL-rezeptor) influences the formation of this neointima and whether a high cholesterol diet alters the reaction of the vessel. In addition I examined the time course of the neointima formation. Furthermore, an HMG-CoA reductase inhibitor was tested in this model.

The „cuff“ model has been proven to result in a predictable and reproducible formation of a neointima if a group consists of at least ten mice and at least six hematoxylin and eosin stained cross-sections are used for morphometric analysis.

In some vessel a neointima was visible almost already seven days after surgery. Fourteen days after surgery this new layer was visible in nearly every vessel. ApoE knockout mice had a much greater degree of neointimal growth than C57BL/6J wild-type mice. However subjecting the mice to a high cholesterol diet led to unexpected results: the neointima formation was increased in eNOS knockout mice and decreased in apoE knockout mice. Simvastatin caused a marked reduction of neointima formation in C57BL/6J wild-type and in apoE knockout mice, but not in eNOS knockout mice. In addition simvastatin nearly doubled total plasma cholesterol in apoE knockout mice and enhanced the expression of endothelial NO synthase in these mice. Therefore neointima formation is influenced by the cholesterol- and triglycerid levels as well as by the eNOS expression rate.

The development and the composition of the neointima cannot fully be compared to the pathogenesis of atherosclerosis and the model is not suitable to replace other long-term models of atherosclerosis. Nevertheless the model of „cuff“-induced neointima formation in mice can provide complementary information.