

Janina Staub

Dr. med.

„Effekte einer permanenten unilateralen Ligatur der Arteria carotis communis auf kognitive Verhaltensparameter sowie Proteinexpression und Apoptose im Gehirn VEGF-transgener C57BL/6 Mäuse“

Geboren am 27.09.1982 in St. Wendel

Staatsexamen am 13.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Anaesthesiologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. sc. hum. K. Plaschke

Hintergrund: Der Wachstumsfaktor *vascular endothelial growth factor* (VEGF) spielt eine wichtige Rolle bei der Neubildung von Gefäßen im Gehirn von Säugetieren. Er koppelt über Rezeptoren an der Oberfläche von Zellen an second-messenger-Kaskaden nach intrazellulär an, die so über Veränderung der Transkription Prozesse der Kompensation ankurbeln. Trotz umfangreichem Wissen zu seiner Wirkungsweise und Funktion, ist die regulatorische Rolle von VEGF während der Reduktion der Durchblutung des Gehirns unter Sauerstoffmangelbedingungen (Oligämie) noch nicht vollständig bekannt. In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines Tiermodells der Maus mit unilateralem permanentem Gefäßverschluss der A. carotis communis sinister (vo) untersucht, ob und wie VEGF angioprotektive, angiogenetische sowie neuroprotektive Effekte besitzt und wie sich diese unter Oligämiebedingungen in Abhängigkeit von einer VEGF-Überexpression gegebenenfalls auf kognitive Parameter sowie zelluläre Prozesse im Gehirn der Mäuse auswirken.

Methodik: Untersucht wurde der Effekt einer VEGF-Überexpression der transgenen (tg) Mäuse gegenüber Wildtyp (wt) Tieren, jeweils mit vo oder sham-Operation. Mit Hilfe einer Holeboard- und Morris Water Maze (MWM)-Apparatur wurden die Tiere trainiert und auf Unterschiede in kognitiven und lokomotorischen Fähigkeiten hin getestet. Die Gehirne der Tiere wurden nach Anfertigung von Kryoschnitten mit immunhistochemischen Methoden untersucht sowie einer VEGF-*in situ*-Hybridisierung unterzogen. Hierbei wurden Veränderungen der Kapillardichte im cerebralen Cortex mit CD-31-Färbung, sowie die

Expression des Intermediärfilamentes Nestin in der subventrikulären Zone als auch Apoptosevorgänge in den Gehirnen der Mäuse untersucht.

Ergebnisse: Die Versuche zeigen, dass eine Überexpression von VEGF das Mäusehirn nach Ligatur durch Erhalt der Gefäße und Stimulation der Angiogenese vor Schäden des Hirngewebes schützt. Weiterhin ist bei tg-Tieren eine größere Anzahl Nestin-positiver Zellen zu detektieren, was für eine Stimulation neuronaler Vorläuferzellen in der subventrikulären Zone spricht. Unabhängig von der Gefäßligatur orientieren sich die Tiere mit größerem Erfolg im MWM. Sie lernen schneller, die Plattform zu lokalisieren und brauchen weniger Zeit und Weg zum Erreichen des Zieles. Weiterhin liefert diese Studie signifikante Hinweise darauf, dass dieser Wachstumsfaktor sich protektiv auf Lernen und Gedächtnis auswirkt. So zeigen die tg-Tiere ein besseres räumliches Erinnerungsvermögen und suchen im Versuch ohne Plattform gezielter und signifikant länger im entsprechenden Zielquadranten.

Diskussion und Ausblick: Eine VEGF-Überexpression wirkt sich im Gehirn von Mäusen unter Oligämiebedingungen durch Erhalt der Gefäße, Stimulation ihrer Bildung und somit ausreichender Bereitstellung von Sauerstoff, sowie durch Beeinflussung von neuronalen Vorläuferzellen positiv auf die Leistung von Gedächtnis und Kognition aus. Nach den hier gewonnenen Ergebnissen ist es nicht primär die cerebrale Oligämie, die für die Unterschiede zwischen den Tieren verantwortlich ist, sondern der Faktor der Transgenität. Die Tiere sind über das Kollateralgefäßsystem des Gehirnes nach vo ausreichend derart kompensiert, dass es nicht zu einem absoluten Sauerstoffmangel im Gehirn kommt und bei den Tieren eine Induktion von VEGF über den Hypoxie-induzierbaren Faktor (HIF) durch O₂-Mangel ausbleibt. In weiterführenden Versuchen könnte der Zustand einer Oligämie im Gehirn der Tiere durch weitere Ligaturen extracranieller Gefäße oder Sauerstoffentzug zu einer transienten Ischämie ausgeweitet werden, um so Unterschiede zwischen ligierten und scheinoperierten Tieren, als auch zwischen ipsilateraler und kontralateraler Hemisphäre deutlicher herauszustellen. All diese Erkenntnisse führen zu weiteren Fragestellungen angesichts cerebrovaskulärer und neurodegenerativer Prozesse im Gehirn z. B. ob die Gabe von VEGF in Bezug auf die zunehmende Progredienz dieser altersassoziierten Erkrankungen eine zukünftige Therapieoption darstellen könnte.