



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

**Zirkulierende Endothel- und Endotheliale Progenitorzellen bei der isolierten Extremitätenperfusion mit und ohne rhTNF- $\alpha$**

Autor: Nicole Jachol  
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Nowak

In dieser Forschungsarbeit wurde zum ersten Mal eine quantitative Analyse von zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPC's), Endothelzellen (EC's) sowie der assoziierten Wachstumsfaktoren VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) und Angiopoetin-2 im Blut von Sarkom- und Melanompatienten vor und nach einer isolierten Extremitätenperfusion (ILP) durchgeführt.

Die ILP ist ein lokales Therapieverfahren bei fortgeschrittenen primär nicht kurativ resektablen primären und rezidivierenden Weichgewebetumoren, sowie in-transit-metastasierten malignen Melanomen der Extremitäten. Die Zielsetzung hierbei ist, unter funktionellem Erhalt der Extremität, die Tumoren nach Therapie resezieren zu können und hierdurch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Endothelzellen kleiden unter physiologischen Bedingungen die Gefäßwand aus und können bei verschiedenen Erkrankungen auch in die Blutzirkulation übertreten. Für die Reparatur des so entstehenden Endothelschadens müssen EPC's rekrutiert werden. Diese werden über Faktoren wie VEGF und Angiopoetin-2 aus dem Knochenmark in die Blutzirkulation freigesetzt und wandern dann durch das Gefäßsystem um dort an der Reparatur des Endothelschadens sowie der Formation neuer Blutgefäße in ischämischen Arealen mitzuwirken. EPC's haben sowohl eine große regenerative Potenz, spielen jedoch auch eine große Rolle bei pathologischen Krankheitsprozessen. So konnte eine Erhöhung der EPCs im Patientenblut bei Erkrankungen mit akuter Gefäßschädigung, akuten Infekten sowie bei verschiedenen malignen Erkrankungen gezeigt werden.

In dieser Arbeit wurden 2 Patientenkollektive untersucht und miteinander verglichen. Patienten mit in transit metastasiertem Melanom und G3 Sarkomen die eine ILP mit rhTNF- $\alpha$  (recombinant human tumor necrosis factor alpha) und Melphalan erhielten und Patienten mit In Transit metastasiertem Melanom die eine ILP mit Melphalan und Cisplatin allein (ohne rhTNF- $\alpha$ ) erhielten. Es wurde die Hypothese überprüft ob EPC's, EC's und die assoziierten Wachstumsfaktoren bei den malignen Grunderkrankungen im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht sind. Außerdem wurde überprüft ob sich im Verlauf der ILP hier eine signifikante Änderung ergibt und ob sich die ILP mit und ohne rhTNF- $\alpha$  hierbei unterscheidet.

Es konnte gezeigt werden, dass vor ILP im Vergleich zu gesunden Probanden die EPC's sowohl bei Sarkom- als auch bei Melanompatienten erhöht sind. Hier unterschieden sich die Zahlen bei Sarkom und Melanompatienten nicht signifikant. Bei der ILP ohne TNF- $\alpha$  zeigte sich ein signifikanter Abfall der EPC-Werte ab 4 Stunden nach ILP. In der Gruppe der Patienten, die eine ILP mit TNF- $\alpha$  erhielten konnte im Gegensatz hierzu ein vorübergehender signifikanter Anstieg dieser Werte festgestellt werden. Dieser Anstieg kann also explizit auf das TNF- $\alpha$  als Induktor einer inflammatorischen Reaktion zurückgeführt werden. Nach 6 Wochen konnte in beiden Gruppen ein Abfall auf nahezu normale EPC-Werte beobachtet werden.

Bei den Wachstumsfaktoren konnte gezeigt werden, dass dem Anstieg der EPC-Werte in der TNF- $\alpha$ -Gruppe ein Maximum des Angiopoetin-2 Serumwertes folgt und der VEGF-Wert ebenfalls einen signifikanten Anstieg eine Woche postoperativ zeigt. Dies könnte durch den parakrinen Effekt der EPC's auf diese Faktoren bedingt sein.

Einen Marker zum Therapiemonitoring bei anti-angiogenen Therapien wie der ILP gibt es momentan noch nicht. Spätere Forschungsarbeiten werden zeigen, ob die Bestimmung der EPC Zahl vor, während und nach einer solchen anti-angiogenen Therapie zum Therapiemonitoring geeignet sind und ob sie dazu beitragen können ineffiziente Therapien zu identifizieren.