



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Fibroblast Growth Factor 2: Ein wichtiger Mediator der  
mikrovaskulären Reaktion und Inflammation**

Autor: Thomas Ziegler  
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Vajkoczy

Fibroblast Growth Faktor 2 ist ein potenter Vermittler der Angiogenese. Studien an FGF-2<sup>-/-</sup> Mäusen haben gezeigt, dass FGF-2 eine wichtige Rolle in der Regulation des vaskulären Tonus großer Gefäße spielt. Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, analysierten wir FGF-2<sup>+/+</sup> und FGF-2<sup>-/-</sup> Mäuse bezüglich ihrer mikrovaskulären Organisation und Reaktion mittels intravitraler Fluoreszenzmikroskopie an der Rückenhautkammerpräparation. Zur Kontrastverstärkung, und um das individuelle Fließverhalten einzelner Leukozyten untersuchen zu können, verwendeten wir 2% FITC Dextran (MW=150 000; i.v.) und 0,2% Rhodamin 6G (i.v.) als Kontrastmittel. Jeder Parameter wurde an vier Tieren pro Gruppe, mit 4-5 Einzelmessungen, erhoben. Zur Untersuchung der mikrovaskulären Organisation wurde die Tortuosität der Arteriolen/Venolen, als Maß für den Raumgewinn der Gefäße pro Längeneinheit, die Arteriolen/Venolen Abgangsentfernung als Maß der Gefäßdichte, die funktionelle Kapillardichte und die Kapillardurchmesser untersucht. Zur Untersuchung der Reaktivität der Gefäße wurde Acetylcholin (Ach;  $10^{-8}$ - $10^{-3}$ M) und Noradrenalin (NA;  $10^{-7}$ - $10^{-3}$ M) superfundiert, und die Reaktion der Gefäße bestimmt. Zur Bestimmung des Vasotonus wurde eine Kombination aus Papaverin (300 $\mu$ mol/l), Natrium Nitroprussid (10 $\mu$ mol/l) und Adenosin (100 $\mu$ mol/l) superfundiert und der Vasotonus, definiert als Quotient des Gefäßdurchmessers unter maximaler Dilatation und unter Ausgangsbedingungen, errechnet. Zur Untersuchung des Einflusses von FGF-2 bei der Inflammation wurde Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ; 100ng/ $\mu$ l) für 15 Minuten superfundiert. Vor, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Superfusion wurden postkapillare Venolen bezüglich der Anzahl an stickenden und rollenden Leukozyten untersucht. Zur Untersuchung der Rolle von FGF-2 bei der mikrovaskulären Permeabilität wurde Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF; 100ng/ml) 15 Minuten superfundiert und die mikrovaskuläre Permeabilität, definiert durch die Extravasation der Farbstoffes FITC Dextran, vor, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Superfusion an postkapillaren Venolen bestimmt. Zur Bestimmung der cerebralen Autoregulation wurden an 3-4 Tieren pro Gruppe eine Schädelfensterpräparation durchgeführt und der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) kontinuierlich, blutig gemessen. Der MAD wurde durch Einbringen der Tiere in eine Unterdruckröhre stufenlos gesenkt und die Reaktion pialer Arteriolen bestimmt. Um zu untersuchen, ob die cerebrovaskuläre Dysregulation der FGF-2<sup>-/-</sup> Tiere durch Gabe von FGF-2 reversibel ist, wurde FGF-2<sup>-/-</sup> Tieren FGF-2 (100 $\mu$ g/kg; i.a.) injiziert und erneut die cerebrale Autoregulation untersucht. Um zu überprüfen ob FGF-2 einen Einfluss auf die Morphologie der Arteriolen der Rückenhaut hat, wurden diese histologisch untersucht. Des weiteren wurde die Expression der e NOS, iNOS und nNOS in der Rückenhaut und dem Gehirn der Tiere mittels Western Blot analysiert. Statistisch signifikante Unterschiede der FGF-2<sup>-/-</sup> Tiere im Vergleich zu FGF-2<sup>+/+</sup> Tieren fanden sich in einer erhöhten Arteriolendichte, einer erhöhten funktionellen Kapillardichte, einer verminderten Dilatation der Arteriolen auf Ach, einer erhöhten Anzahl von am Endothel stickenden Leukozyten unter Ausgangsbedingungen, einer verminderten Anzahl von rollenden Leukozyten an dem durch TNF  $\alpha$  aktivierten Endothel, einer verminderten Dilatation pialer Arteriolen beim Absenken des MAD. Die cerebrovaskuläre Dysregulation ließ sich nicht durch Applikation von FGF-2 beheben.

Zusammengefasst konnte diese Studie zeigen, dass FGF-2 eine wichtige Rolle in der Vasoreaktivität zukommt, anti-inflammatorische Eigenschaften besitzt, keine modulierenden Einflüsse auf die durch VEGF vermittelte Permeabilität besitzt und eine zentrale Rolle bei der Regulation der cerebralen Autoregulation einnimmt.