

Mathias Gehrig
Dr. med.

Hirndurchblutung, Kapillardichteverteilung und kapillärer Perfusionsstatus bei transgenen Mäusen mit neuronenspezifischer VEGF-Überexpression

Geboren am 08.08.1973 in Waibstadt
Reifeprüfung am 10.05.1993 in Mosbach
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis SS 2002
Physikum am 19.03.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Ludwigsburg
Staatsexamen am 14.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Kuschinsky

VEGF wurde in den 80-iger Jahren als ein Sekretionsprodukt von Tumorzellen entdeckt, welches permeabilitätssteigernde und gefäßbildende Eigenschaften besitzt. Innerhalb der letzten Jahre konnte u. a. mit Hilfe von transgenen Tieren die herausragende Rolle von VEGF und dessen Rezeptoren in der physiologischen Gefäßentwicklung sowie der zerebralen Gefäßentwicklung aufgezeigt werden. So kommt es z. B. unter Einfluss von VEGF zum Eindringen von Gefäßen ins Neuroektoderm und zur zerebralen Angiogenese durch Kapillarsprossung. Dennoch ist nicht bekannt, wie sich Veränderungen der VEGF-Expression in Form einer zerebralen Überexpression von VEGF auf die physiologische Angiogenese auswirken.

Daher wurden folgende Fragen untersucht: 1. Kommt es bei neuronenspezifischer Expression von VEGF zu einer nachweisbaren Zunahme der Gefäßdichte? 2. Sind im Falle einer nachgewiesenen Angiogenese alle Gefäße perfundiert? 3. Welche Auswirkungen hat eine induzierte Angiogenese auf die lokale Hirndurchblutung?

Hierzu wurden zwei transgene Mauslinien mit neuronenspezifischer Expression von humanem VEGF verwendet. Eine der transgenen Linien exprimierte 600% mehr VEGF im Gehirn als Kontrolltiere (+600%-VEGF-Tiere), die andere 60% mehr VEGF als Wildtypen (+60%-VEGF-Tiere).

Die Dichte der perfundierten Kapillaren wurde nach i.v. Gabe von Evans Blau bestimmt, die Dichte der immunhistochemisch nachweisbaren Kapillaren mittels Primärantikörper gegen Fibronectin ermittelt und hieraus der Prozentsatz an nicht perfundierten Kapillaren berechnet. Die Hirndurchblutung wurde mit der für Mäuse modifizierten Jod- ^{14}C -Antipyrin-Methode unter Normokapnie und bei den +600%-VEGF-Tieren unter Normokapnie und ausgeprägter Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2 = 135 \pm 6 \text{ mm Hg}$) ermittelt.

Makroskopisch waren die Gehirne der transgenen Tiere unauffällig, ebenso konnte bei orientierender Beurteilung des Gefäßsystems kein Unterschied zwischen transgenen Tieren und Kontrolltieren beobachtet werden. Darüber hinaus zeigte sich kein Austritt von Evans Blau und damit keine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke bei transgenen Tieren. In +60%-VEGF-Tieren war nur in 3 von 11 Hirnstrukturen im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen eine erhöhte Kapillardichte zu finden. Dagegen zeigten +600%-VEGF-Tiere einen deutlichen Anstieg der Kapillardichte in allen untersuchten Strukturen ($p < 0.01$): vor allem in der weißen Substanz war eine Verdopplung der Kapillardichte zu beobachten. Daneben konnten in 5 von 11 untersuchten Hirnarealen im Gegensatz zu +60%-VEGF-Mäusen eine geringe Anzahl ($< 6\%$) an nicht perfundierten Kapillaren nachgewiesen werden, die möglicherweise

durch neugebildete, zunächst nicht perfundierte Gefäße erklärbar wären. Trotz der nachgewiesenen massiven Angiogenese in +600%-VEGF-Tieren wiesen nur 3 von 22 Hirnstrukturen eine moderate Zunahme der Hirndurchblutung unter normokapnischen Bedingungen auf. Unter ausgeprägter Hyperkapnie zeigte sich eine signifikante Zunahme der Hirndurchblutung in 9 von 22 Arealen, in denen zuvor keine Zunahme der Hirndurchblutung bei Normokapnie zu beobachten war, sodass von einer kompensatorischen Vasokonstriktion unter Normokapnie in diesen Strukturen auszugehen ist. Darüber hinaus ließ sich in +600%-VEGF-Mäusen nicht eine Korrelation zwischen Hirndurchblutung und Kapillardichte finden, wie sie sonst nachweisbar ist. Dies deutet auf strukturelle Veränderungen im Bereich des zerebralen Gefäßnetzwerks hin.

Die Untersuchungen zeigen, dass eine durch VEGF-Überexpression induzierte Angiogenese im Gehirn nicht zwangsläufig von entsprechenden Steigerungen der Hirndurchblutung begleitet ist. Dies spricht für eine kompensatorische Vasokonstriktion, welche einer „Luxusperfusion“ entgegenwirkt, die sonst aus den erhöhten Kapillardichten resultieren würde. Daneben gibt es Hinweise auf eine insuffiziente Kapillarnetzwerkstruktur in den transgenen Mäusen.

