

Christian Hörner
Dr. med.

Adenoviral vermittelte Transfektion humaner VEGF 165 cDNA im Rattenhirn: dosisabhängige Auswirkungen auf Gefäßneubildung und Perfusion

Geboren am 28.09.1974 in Stuttgart
Reifeprüfung am 21.06.1994 in Bad Mergentheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995/96 bis WS 2001/02
Physikum am 20.08.1997 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Visp (Schweiz) und in Heidelberg
Staatsexamen am 09.11.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med J. Vogel

Die vorliegende Studie untersucht die Adenovirus vermittelte Transfektion von humaner VEGF165 cDNA im Rattenhirn im Hinblick auf Gefäßneubildung und Perfusionsveränderungen, sowie deren Dosisabhängigkeit. In einem ersten Teil der Studie wurde ein Injektionsprotokoll entwickelt, mit Hilfe dessen im Vergleich zur Literatur größere Hirnvolumina sehr effizient transfiziert werden konnten.

Zur Messung von Zahl und Art wurden die Gefäße nach Färbung der Schnitte mit Hilfe einer Bildbearbeitung gezählt und deren Größe bestimmt. Veränderte Größenverhältnisse spiegelten das Ausmaß eines aufgetretenen Hirnödems wieder. Perfusionsveränderungen wurden autoradiografisch erfasst. Um Aussagen über einen Dosis-Wirkung Zusammenhang zu treffen führten wir die Transfektion mit VEGF cDNA tragenden Adenoviren in 8 verschiedenen Konzentrationen der Viruslösung durch. Als Kontrollen dienten Injektionen von Kochsalzlösung und die Transfektion von cDNA für β -Galaktosidase.

In der Gruppe der VEGF Transfektionen zeigte sich ein Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, Dosis-abhängige Ödembildung, die Bildung großer Angiom-artiger Gefäße und in jeweils unterschiedlichen Bereichen des Gehirns sowohl eine Perfusionserhöhung als auch eine Perfusionsverminderung. Keine dieser Veränderungen trat in einer der Kontrollgruppen auf.

In den Bereichen der Minderdurchblutung fanden sich 30 bis 40% weniger, aber bis zu 7fach größere neugebildete Gefäße als in den Bereichen vermehrter Durchblutung. Die Transfektion von humaner VEGF cDNA führt somit zu zwei verschiedenartigen lokal begrenzten Reaktionen: (I) der Bildung einer hohen Dichte von Gefäßen mittleren Kalibers mit resultierender vermehrter Durchblutung und (II) der Bildung von Gefäßen sehr großen Kalibers, aber nur mittlerer Dichte mit resultierender verminderter Durchblutung.

Nur bei den Dosierungen von $7,7 \times 10^8$ und $11,5 \times 10^8$ pfu/ml resultierte als Summe beider Effekte eine Netto-Perfusionssteigerung.

Zwar findet sich bei der adenoviral vermittelten Transfektion von VEGF cDNA dosisabhängig eine Perfusionssteigerung, jedoch führen „Nebenwirkungen“ dazu, dass sich günstige Nettoeffekte in einem sehr eng begrenzten Dosisbereich abspielen. Damit dürfte sich die Vorhersagbarkeit und therapeutische Anwendbarkeit im Einzelfall schwierig gestalten.