



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Fakultät für Klinische Medizin Mannheim

Dissertations - Kurzfassung

Kohlenmonoxid, ein neuer Mediator der Gliomangiogenese : eine experimentelle in vivo Studie an der athymischen Nacktmaus

Autor: Karsten Schwinn
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. P. Vajkoczy

In dieser Studie erfolgte die in vivo Analyse der Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlenmonoxid (CO) für die Regulation von Tumorwachstum, -angiogenese und -mikrozirkulation in einem experimentellen Glioblastom-Modell an der athymischen Nacktmaus mittels intravitale Fluoreszenzvideomikroskopie und Kombination mit ex vivo Techniken (Immunhistochemie, Organbäder). NO- und CO-generierende Systeme wurden mit den spezifischen Inhibitoren L-Nitro-L-Arginin (NOLAG) und Zinn-Protoporphyrin-9 (SnPP9) blockiert, 1. ab dem Zeitpunkt der Tumorimplantation um die Rolle dieser Systeme für Tumorwachstum und -angiogenese zu untersuchen und 2. verzögert, d.h. erst nach Etablierung eines Tumorgefäßsystems, für 2 Tage um die Rolle dieser Systeme in der Regulation der Tumormikrozirkulation zu analysieren. Parallel wurden die Tumorpräparate zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten histoanalytisch untersucht um die zellulären und molekularen Folgen der Blockierungsexperimente und die Expression und somit das Wechselspiel der NO und CO generierenden Systeme zu untersuchen. Zusätzlich erfolgte die Erfassung des mittleren arteriellen Blutdruckes zum Ausschluss makrohämodynamischer Effekte auf die untersuchten Parameter.

Die Angiogenese wurde durch die Blockade von NO und CO besonders in der Tumorperipherie reduziert. Dort spielt das CO im Gegensatz zu NO auch eine wichtige Rolle für die Funktionalität, erkennbar an der Herabsetzung des Perfusionsindex. Die Permeabilität intra- sowie peritumoral wurde durch NO beeinflusst, während hier CO keine Bedeutung zukommt. Dennoch waren die beobachteten Veränderungen aufgrund der Redundanz nur moderat und ohne Effekt auf das Tumorwachstum. Weiterhin zeigen die Ergebnisse die enge Kopplung der beiden Enzymsysteme durch die gegenseitige Hochregulation der Enzymexpression. Die Blockade eines Systems führte zu einer kompensatorischen Hochregulation des anderen Systems und dies spricht für eine Redundanz der Systeme. Die gleichzeitige Hemmung der Enzyme führte zu einem raschen Versterben der Tiere und die durchgeführte histologische Untersuchung zeigte in verschiedenen Organen Infarkte, die auf eine massive Perfusionsstörung zurückgeführt werden können. Das zeigt, dass die physiologische Funktion eines der beiden Systeme für das Überleben essentiell zu sein scheint. Die Bedeutung von NO und CO für die Mikrozirkulation zeigte sich an der deutlichen Verschiebung der mikrovaskulären Durchmesser zu kleineren Werten für beide Systeme bei kurzfristiger Hemmung. Auch hier reduzierte CO die Perfusion während es im Gegensatz zu NO für die Regulation der Permeabilität keine Rolle spielte.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen die Bedeutung von NO und CO für die Regulation der Angiogenese, die Mikrozirkulation und Perfusion von Gliomen und eröffnen unter Umständen Möglichkeiten neue Therapiestrategien für die Behandlung von Gliomen zu entwickeln.