



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

**Die Bedeutung des „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF),
seines Rezeptors (VEGF-R) und des „Nerve Growth Factor“ (NGF)
für die Varizenbildung und die Rezidivvarikosis**

Autor: Anne-Julia Meyer
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. F. Willeke

Die Varikosis ist eines der am weitesten verbreiteten Erkrankungsbilder vor allem in westlichen Industrieländern, mit einer Prävalenz von circa 23% und einer Rezidivrate bis zu 66% in Deutschland. Die Rezidiventstehung wird zurückgeführt einerseits auf eine technisch fehlerhafte Operation, andererseits auf einen eher schicksalhaften Krankheitsverlauf, bei dem die Neoangiogenese die Hauptrolle spielt. Venöse Neovaskularisationen nach Krossektomie sollen mit Hilfe morphologischer Besonderheiten, besonders Fehlen von Wandnerven, identifizierbar sein. Als Ausgangsort für die Neoangiogenese wird das pluripotente Gefäßendothel angesehen. In wenigen Untersuchungen an kleinen Kollektiven mit je nur zwei Gruppen wurde bisher der Einfluss von Gefäßwachstumsfaktoren (VEGF), Gefäßendothel und Nervenwachstumsfaktoren (NGF) auf die Varikogenese, nicht jedoch auf die Neovaskularisation untersucht. Hierbei ergaben sich auch noch widersprüchliche Befunde.

In der vorliegenden Arbeit wurde immunhistochemisch der Gefäßendothelwachstumsfaktor VEGF, sein Rezeptor VEGF-R und Nervenwachstumsfaktor NGF untersucht. Es wurden konsekutiv drei Gruppen gebildet: Kontrollgruppe (n=16) mit Venengesunden, Varizengruppe (n=110) mit primärer Varikosis und Rezidivgruppe (n=24) mit Rezidivvarikosis. Alle Rezidivpräparate wiesen die gängigen makroskopischen Kriterien von Neovaskulaten (Dünnwandigkeit, gewundener Verlauf, in Narbengewebe eingebettet) auf. Für die VEGF- und VEGF-R-Auswertung wurde die Färbeintensität bestimmt. Für die NGF-Auswertung wurden die Nervenfasern ausgezählt und die NGF-Nervenfaserdichte durch den Quotienten: Anzahl der Nervenfasern pro Präparat/ Anzahl der Gesichtsfelder pro Präparat ermittelt. Außerdem wurden die NGF-Ergebnisse mit S100-Ergebnissen der gleichen Arbeitsgruppe verglichen. Dazu wurde der NGF/S100-Dichtequotient ermittelt.

Es kam sowohl für VEGF als auch für VEGF-R zu einem signifikanten, kontinuierlichen Anstieg der Anzahl gefärbter Präparate von Kontroll- über Varikosis- bis zur Rezidivgruppe. In gleicher Reihenfolge nahmen die durchschnittlichen Färbeintensitäten zu. Dabei war die Färbung intimal immer stärker ausgeprägt als in der Media. In der Adventitia fand sich kein VEGF und VEGF-R. NGF konnte immunhistochemisch adventitielle Nervenfasern in allen Gruppen nachweisen.

Die NGF-Nervenfaserdichte war in der Varizengruppe am niedrigsten und in der Rezidivgruppe am höchsten. Die Kontrollgruppe lag dazwischen. Der kleinste NGF/S100-Dichtequotient war in der Varizengruppe. Der Quotient der Kontrollgruppe war etwas größer. In der Rezidivgruppe war der Quotient am größten und die NGF-Nervenfaserdichte fast genauso hoch wie die von S100.

VEGF und VEGF-R scheinen eine wesentliche Rolle in der Ätiopathogenese der Neovaskulatbildung nach Krossektomie zu spielen und auch an der Varikogenese beteiligt zu sein. Möglicherweise werden diese Mediatoren erst nach Initiierung der Varikogenese verstärkt exprimiert. NGF scheint ebenfalls eine wesentliche Rolle in der Ätiopathogenese der Neovaskulatbildung zu spielen, indem es vermutlich an der intramuralen Nervenregeneration und venösen Neovaskularisation beteiligt ist. NGF scheint ein dafür spezifischerer Stimulator und Marker als S100 zu sein und diese Stoffwechselprozesse immunhistochemisch genauer darzustellen. Ein pathophysiologischer Ansatz der Varikosisentstehung könnte eine reduzierte Venenwandinnervation über eine im Vergleich zu allen anderen Gruppen reduzierte Nervenfaserdichte im Sinne einer „venoneuronalen Degeneration“ sein. Darüber hinaus erscheint es denkbar, dass NGF die VEGF-Expression stimuliert. Eine NGF-VEGF-VEGF-R-Kaskade könnte dann ein wesentlicher pathogenetischer Prozess der Neovaskulatbildung im Sinne einer „venoneuronalen Regeneration“ als Ursache der Rezidivvarikosis sein.