

Christian Rudolf Cordesmeyer
Dr. med.

Therapeutischer Effekt von Erythropoetin und GM-CSF auf die Gefäßneubildung im Modell der Hinterlaufischämie der Maus

Geboren am 07.12.1981 in Münster
Staatsexamen am 15.06.2007 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Prof. Dr. med. C.P. Tiefenbacher

Die ursprünglich bestehende Ansicht, dass die Rekapillarisation ischämischen Gewebes ein auf Migration und Proliferation von Endothelzellen begrenzter Prozess sei, wird immer weiter verlassen. Zunehmende Unterstützung findet die Annahme, dass Stammzellen aus dem Knochenmark in die periphere Zirkulation mobilisiert werden und sich dort vor allem aufgrund des ischämischen Reizes zu endothelialen Vorläuferzellen entwickeln, sich an Orten der Ischämie ansiedeln und dort zur Bildung neuer Blutgefäße beitragen.

Die exogene Mobilisierung von endothelialen Vorläuferzellen stellt eine Möglichkeit zur therapeutischen Angiogenese dar. Experimentelle Studien zeigten eine signifikante Vermehrung der im Blut zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellen und damit verbunden eine stärkere Angiogenese im ischämischen Muskel nach Applikation von sowohl GM-CSF als auch von Erythropoetin. Ziel dieser Studie war es daher, die theoretischen Effekte einer kombinierten Gabe von GM-CSF und Erythropoetin auf die Angiogenese in einem etablierten in-vivo Beinischämiemodell der Maus zu untersuchen.

Zur Durchführung der Versuche wurde die rechte A. femoralis der Mäuse freipräpariert und die arterielle Blutversorgung durch sorgfältige Verödung unterbunden. Anschließend wurde rekombinantes GM-CSF mittels osmotischer Pumpen kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 0,25µl/Stunde über 30 Tage subkutan sowie rekombinantes Erythropoetin sechsmalig innerhalb der ersten 2 Wochen hochdosiert subkutan appliziert. Neben den Versuchsgruppen mit singulärer Applikation der Faktoren GM-CSF und Erythropoetin sowie deren Kombination wurde auch eine Kontrollgruppe angelegt, bei welcher den Tieren kontinuierlich über osmotische Pumpen Natrium-Chlorid verabreicht wurde.

Nach Ablauf von 30 Tagen wurden an den Tieren Laser-Doppler-Blutflussmessungen durchgeführt; im Anschluss daran wurden sie zur Fixation perfundiert. Es folgte eine immunhistochemische Färbung von CD31 und VEGF. Zusätzlich erfolgte eine Bewertung der Kapillarisation mittels histologischer Muskelschnitte.

Es zeigte sich sowohl bei den beiden Einzelfaktorgruppen GM-CSF und Erythropoetin als auch bei der Kombinationstherapie eine Steigerung der Durchblutungsintensität im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin zeichnete sich bei den Laser-Doppler-Blutflussmessungen eine Tendenz zur Überlegenheit der kombinierten gegenüber der alleinigen Applikation von GM-CSF oder Erythropoetin ab. Diese Tendenz hat sich jedoch bei einem Signifikanzniveau von 5% Irrtumswahrscheinlichkeit als nicht signifikant erwiesen. Wie bereits in der Diskussion der Ergebnisse erwähnt, mag dies jedoch auch in der geringen Fallzahl (n = 8) begründet sein.

Die Ergebnisse der immunhistochemischen Färbung zeigen sowohl für VEGF als auch für CD-31 eine leichte Überlegenheit für die alleinige Behandlung mit GM-CSF, gefolgt von der Kombinationsgruppe und der alleinigen Gabe von Erythropoetin. Dieser Trend wird auch durch die Ergebnisse der Quantifizierung der Kapillarendichte bestätigt, jedoch ohne statistische Signifikanz. Interessant wäre in diesem Zusammenhang sicher auch eine kombinierte Gabe unter Einbeziehung anderer Wachstumsfaktoren wie beispielsweise VEGF, welches in unserer Studie lediglich als Marker zur Quantifizierung diente.

Die Vielzahl der laufenden Studien sowie deren unterschiedliche Ansatzpunkte zeigen - aufgrund der hohen klinischen Relevanz - das starke Interesse an dieser Thematik.

Eine interessante Fragestellung - und möglicherweise die Grundlage neuer Studien - ist die Frage, ob die kombinierte Therapie mit verschiedenen Wachstumsfaktoren auch eine sicherere Form der Therapie ist, da eine geringere Dosierung der einzelnen Faktoren die Nebenwirkungsrate senkt und beispielsweise das Risiko einer Thrombose somit vermindert.

Der Einsatz mobilisierender Zytokine ist jedoch möglicherweise durch eine Steigerung von zirkulierenden Leukozyten, die schwere Entzündungsreaktionen auslösen und somit eine Grundlage für die Progression atherosklerotischer Krankheiten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bilden, limitiert.

Dennoch ist anzunehmen, dass dieses zukunftsreiche Forschungsgebiet in den nächsten Jahren weitere positive Impulse zur Verbesserung der Therapie von ischämiegeschädigten Geweben setzen wird.