



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

**Die Rolle von vascular endothelial growth factor (VEGF) und S100
bei der Entstehung und beim Nachweis des Krossenrezidivs**

Autor: Corinna Duczek
Institut / Klinik: Chirurgische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Niedergethmann

Die Varikosis gehört mit einer Inzidenz von 15% der Bevölkerung zu den häufigsten Krankheitsbildern in Deutschland, aber auch weltweit ist sie mit regional unterschiedlicher Inzidenz verbreitet. Die Ätiopathogenese der Varikosis und Rezidivvarikosis ist bis heute weitgehend unklar. Bisherige epidemiologische Studien erbrachten als wichtigste Risikofaktoren ein hohes Alter, familiäre Disposition, Adipositas, Rauchen, harte körperliche Arbeit, Bewegungsmangel und das weibliche Geschlecht. Morphologische Kriterien zur Identifikation echter Neovaskulate sollen Dünnwandigkeit, gewundener Verlauf, narbige Ummauerung, atypische Einmündung in das tiefe Venensystem und das Fehlen von Klappenstrukturen bei Rezidivvenen sein. Ein Ziel dieser Arbeit soll es sein die Ätiopathogenese und Risikofaktoren zu klären. Jüngere Daten scheinen zu belegen, dass nervale Prozesse für die Varikogenese und Rezidiventstehung eine Bedeutung haben können. Ebenso wurden bio- und histochemische Veränderungen bei der Varikosisentstehung gefunden. Bis lang gibt es nur wenige Publikationen, die die Funktion des Wachstumsfaktors VEGF und des S100 Proteins, einem Marker für peripheres Nervengewebe, in venösem Gewebe evaluiert haben.

In dieser Dissertation sollte die Rolle des Wachstumsfaktors VEGF bei der Entwicklung der Neoangiogenese und die Rolle der S100-Färbung als Ausschlusskriterium einer echten Neovaskularisation untersucht werden. Hierfür wurde zunächst die Existenz von VEGF auf mRNA-Ebene in gesunden (Kontrollgruppe), varikös veränderten (Varikosisgruppe) und in Rezidivvenen (Rezidiv-/Neovaskulatgruppe) untersucht. Im Folgenden sollten VEGF-Expressionsunterschiede zwischen den Gruppen durch eine semiquantitative Auswertung auf Proteinebene durch immunhistochemische Nachweise ermittelt werden. An identischen Präparaten wurde immunhistochemisch mittels S100-Antikörper die Existenz von intramuralen Nervenfasern in gesunden, varikös veränderten und Rezidivvenen untersucht. Ziel war die Reevaluierung des Nyamekyeschen Theorems, dass Nervenfasern in echten Neovaskulaten nicht nachweisbar seien, auf seine Richtigkeit hin zu untersuchen. Um den Einfluss auf die Entstehung der Varikosis und Rezidivvarikosis determinierender Faktoren für die Neovaskularisation zu erfassen, wurden zusätzlich Patientenalter, Geschlecht und BMI erfasst und ausgewertet.

Bei der RT-PCR Untersuchung konnte die Existenz von VEGF in gesunden, varikös veränderten und Rezidivvenen nachgewiesen werden. Dabei konnte mit Zunahme der Schwere der Erkrankung ein prozentualer Anstieg des VEGF-Nachweises von der Kontrollgruppe bis hin zur Rezidiv-/Neovaskulatgruppe gezeigt werden. Auf immunhistochemischer Ebene war VEGF in allen 3 Gruppen vorhanden, wengleich in unterschiedlicher Konzentration. Die Einteilung der Färbeintensität in 4 Stadien zeigte einen kontinuierlichen Anstieg der mit VEGF gefärbten Präparate, von der Kontrollgruppe über die Varikosisgruppe bis hin zur Rezidiv-/Neovaskulatgruppe. Wobei in der Intima eine stärkere Zunahme der Färbeintensität als in der Media beobachtet werden konnte. Die Resultate der S100-Färbung widerlegen das Nyamekyesche Theorem, da Nervenfasern sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Varikosisgruppe und Rezidiv-/Neovaskulatgruppe nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich wurde belegt, dass bei einer fehlenden Anfärbbarkeit von Rezidivvarizen nicht auf eine echte Neovaskularisation rückgeschlossen werden kann, bzw. im Umkehrschluss morphologische Kriterien nicht in der Lage sind zweifelsfrei echte Neovaskulate zu erkennen. Bei der Untersuchung auf mögliche Risikofaktoren und Einflussgrößen für die Entstehung einer Rezidivvarikosis konnte, wengleich auch nicht signifikant, gezeigt werden, dass sowohl das Geschlecht als auch die Höhe der Altersspanne und die Größe des BMI mit der Stärke der intimalen VEGF-Färbeintensität korrelieren.

Ob eine Therapie mittels VEGF Inhibitoren praktikabel sein könnte ist fraglich, da die momentan zur Verfügung stehenden VEGF Inhibitoren wie z.B. Bevacizumab mit den damit verbundenen Nebenwirkungen (u.a. Blutungen, arterielle Hypertonie, Anaphylaxie und Wundheilungsstörungen), nicht im Verhältnis zum Krankheitswert der Varikosis stehen. Inwieweit der hier erbrachte Nachweis von VEGF und S100 für Diagnostik und/oder Therapie von Bedeutung sein könnte, müssen weitere Studien zeigen.