Georg Springmann
Dr. med.

Inhibierung der hypoxiebedingten Permeabilitätserhöhung in zerebralen Gefäßen durch Blockade des VEGF / VEGF-Rezeptor Systems

Geboren am 13.12.1973 in Werne an der Lippe
Staatsexamen am 15.05.2005 an der Justus Liebig Universität Giessen

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hugo H. Marti

Ausgangslage dieser Arbeit war das Interesse am körpereigenen Adaptationsmechanismus auf Sauerstoffmangel. Die molekulare Reaktion auf zerebrale Hypoxie und die in diesem Zusammenhang stehende Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) bildeten das Zentrum dieser Arbeit.

Als besonderes Endothelsystem dient die BHS der Gewebshomöostase des Gehirns. Unter pathologischen Bedingungen wie Schlaganfall, Gehirntumor oder Höhenkrankheit kann die Integrität der BHS stark leiden. Eine Permeabilitätserhöhung ist die Folge, die zu Gehirnödemen führen kann. Diese Ödeme bedingen oft irreversible zerebrale Schäden. Der Pathomechanismus der Permeabilitätserhöhung als Antwort auf zerebrale Hypoxie ist aktuell noch nicht zur Gänze verstanden.

Mittels Hypoxiekammer simulierten wir für Mäuse den pathologischen Abfall der Sauerstoffsättigung. Bei einem Anteil von 8% Sauerstoff in der Umgebungsluft konnte nach 24h ein signifikanter Anstieg der Permeabilität der BHS evaluiert

werden. Die Permeabilität wurde mit Hilfe eines die BHS penetrierenden Fluoreszenzfarbstoffes photometrisch bestimmt.

Durch die Blockade mittels Antikörper oder den Rezeptortyrosinkinase-Antagonisten SU5416 konnte nachvollzogen werden, dass VEGF der entscheidende Faktor der hypoxiebedingten Permeabilitätserhöhung der BHS ist. Weitere Untersuchungen zeigten, dass hierfür das Vorhandensein von TNF α von substantieller Bedeutung ist.

Eine generelle Blockade des VEGF Systems beinhaltet aber auch die Unterdrückung seiner zytoprotektiven Funktion durch Angiogenese und Neuroprotektion. Deshalb untersuchten wir daraufhin die intrazellulären Signalwege, um eine spezifische Hemmung der Permeabilitätserhöhung zu eruieren. Inhibierung der p38 MAP Kinase senkte den hypoxiebedingten Permeabilitätsanstieg auf normoxisches Niveau. Weitergehende Untersuchungen zeigten zudem, dass die angiogenetische Funktion des VEGF durch die Blockade der p38 MAP Kinase sogar noch gefördert wurde {Issbrücker 2003}. Welche Einflüsse diese Blockade auf die neuroprotektive Funktion des VEGF im Hypoxiefall hat, muss durch weiterführende Untersuchungen belegt werden.

Die spezifischen Hemmung der p38 MAP Kinase könnte am Anfang neuer Therapieoptionen stehen, um die Gefahr zerebraler Ödeme nach Schlaganfall oder durch die Höhenkrankheit zu verringern.