

4 ZUSAMMENFASSUNG

VEGF und Mikrochirurgie

Die *in vivo* Applikation von VEGF in die Gefäßanastomose beschleunigt signifikant die Reendothelialisierung der Intima sowie das vaskuläre Remodeling der Media und Adventitia. VEGF wirkt beschleunigend auf die Reendothelialisierung und löst dabei keine Angiogenese im Sinne einer Neubildung von Gefäßen aus. Zudem induziert VEGF verschiedene Mediatoren, welche ebenso die Revaskularisation unterstützen. Erwähnenswert ist Osteopontin, welches durch VEGF stark exprimiert wird, und in seiner Eigenschaft als inflammatorischer, chemotaktischer, immunkompetenter und zyto-protectiver Mediator ebenfalls das Remodeling der mikrochirurgisch anastomisierten Gefäßwand unterstützt.

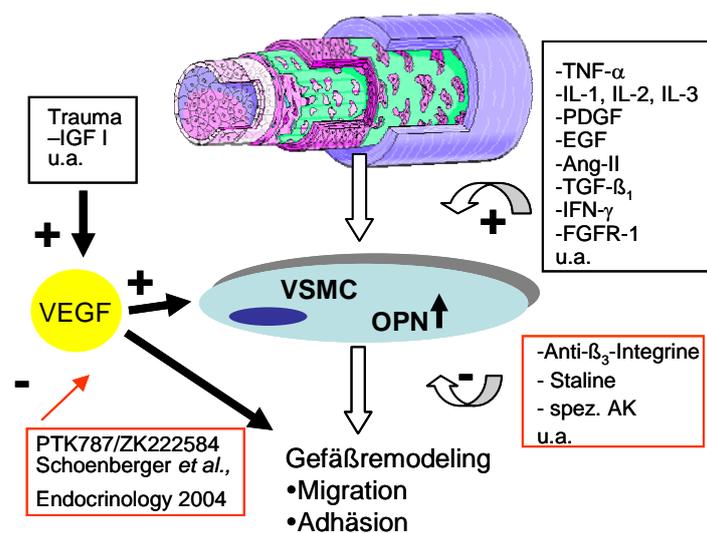


Abb. 8: Wirkung von VEGF auf glatte Muskelzellen

VEGF und Permeabilität (Ödeme)

Trotz klinischer Bedeutung des Gewebeödems im frühen und späten Stadium der Wundheilung war bislang die Kinetik des VEGF beim Verbrennungspatienten unbekannt (8, 10). Die Hemmung von VEGF bei der Ödemreduktion des Verbrennungspatienten oder beim Trauma wurde bislang nicht untersucht. Unsere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass eine Hemmung des VEGF zu einer Reduktion des Gewebeödems führen kann.

Die klinische Konsequenz wäre folgendes: Schwere Verbrennungen führen zu weniger Komplikationen wie SIRS und MODS. Damit könnte auch das Überleben nach schweren Verbrennungen verbessert werden. Gegen VEGF gerichtete Antikörper oder der Tyrosinkinasehemmer gegen VEGF-Rezeptoren könnten zukünftig für die Therapie eine Rolle spielen.

VEGF und Schwerelosigkeit (Zytoprotektion, dreidimensionale Strukturen)

Die simulierte Schwerelosigkeit mit dem Klinostaten demonstrierte uns signifikante und neue Erkenntnisse an humanen Endothelzellen:

1. Die Bildung von dreidimensionalen Sphäroiden und tubulären Strukturen
2. Die Induktion der extrazellulären Matrix
3. die Induktion von Apoptose
4. Alterationen des Zytoskeletts der EC.

Zugabe von VEGF wirkte zytoprotektiv und verhinderte die Apoptose der EC. Ebenso wurde die Bildung von dreidimensionalen Sphäroiden und tubulären Strukturen verstärkt. VEGF induzierte darüber hinaus flk-1.

Weiterhin konnten durch Kultivierung von Schilddrüsen-Karzinomzellen unter simulierter Schwerelosigkeit Apoptosemechanismen studiert werden. Auch an diesen Zellen fanden sich Veränderungen des Zytoskeletts, der EZM-Proteine sowie apoptotische Zellen.

Wir konnten zeigen, dass sowohl intrinsische als auch extrinsische Pathways der Apoptose aktiviert werden.

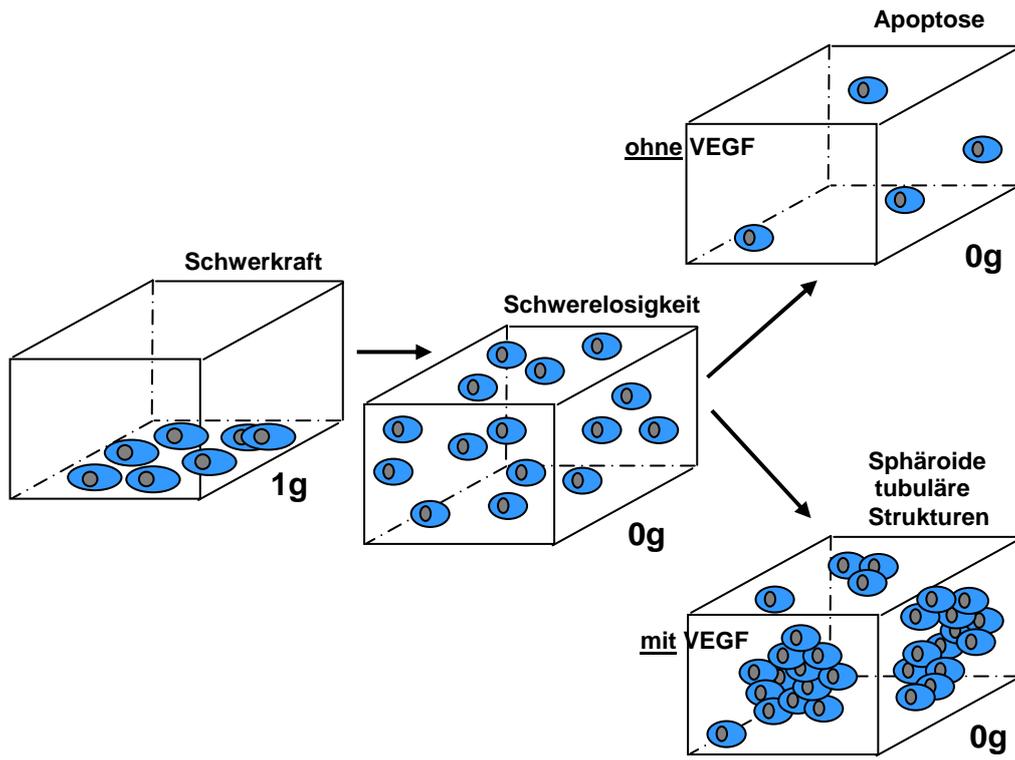


Abb. 9: VEGF wirkt antiapoptotisch auf Endothelzellen unter Schwerelosigkeit.