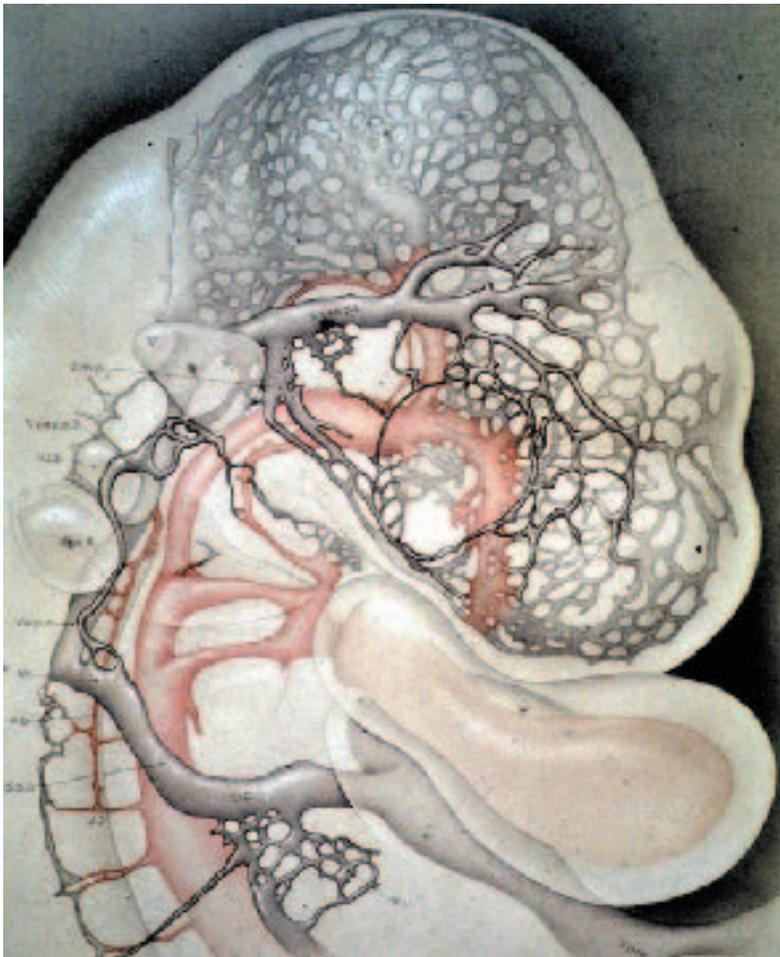


Motor für Wachstum und Entwicklung

Wie sich Blutgefäße im Gehirn bilden



1 Gefäße versorgen den Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen. Der Großteil der Gefäße entsteht während der Ontogenese (Entwicklung des Lebewesens von der befruchteten Eizelle bis zur Geschlechtsreife) und ermöglicht somit das Wachstum von Organen wie dem Gehirn. Die Abbildung zeigt das Blutgefäßsystem eines frühen menschlichen Fetus.

Die Vaskularisierung (Gefäßbildung) des zentralen Nervensystems (ZNS) beginnt mit der Einwanderung von Angioblasten in die Kopfregion. Diese entwickeln sich dort zu Endothelzellen (Zellen, die das Gefäßinnere auskleiden) und bilden den perineuralen vaskulären Plexus (PVP), ein Gefäßnetz, das das zentrale Nervensystem umgibt. Aus dem PVP entwickeln sich später die Arterien und Venen der Hirnhäute. Die Vaskularisierung des Inneren des ZNS erfolgt durch Angiogenese 2. Dabei sprossen Gefäße vom PVP aus, wachsen in Richtung der Gehirnventrikel (mit Liquor gefüllte Gehirnkammern) in das Gehirnnere ein und verzweigen sich dort. Die Bildung dieser Gefäße wird durch eine verstärkte Zellteilung der Endothelzellen ermöglicht. An der Spitze der einwachsenden Gefäße befinden sich spezialisierte Endothelzellen mit langen Fortsätzen, die sich in Wachstumsrichtung erstrecken 2/. Diese Endothelzellen teilen sich nicht und sind vermutlich für das gerichtete Gefäßwachstum von Bedeutung. Im Verlauf der Entwicklung reifen die Gefäße, indem sie eine Basalmembran bilden, die sie umhüllt. Zusätzlich werden Mesenchymzellen rekrutiert, die sich an den Kapillaren zu Perizyten entwickeln und für die Gefäßstabilität wichtig sind. Die Endothelzellen reifer Gehirngefäße haben besondere Eigenschaften und bilden die Blut-Hirn-Schranke aus, die den unkontrollierten Austausch von Molekülen zwischen Blut und Gehirn verhindert 3/.

Molekulare Mechanismen der Gehirnangiogenese

Verschiedene Wachstumsfaktoren sind für die Gefäßentwicklung sowohl im gesunden als auch im erkrankten Gehirn von Bedeutung. Der Wachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) ist ein angiogener Faktor und stimuliert die Teilung von Endothelzellen. VEGF vermittelt seine Wirkung durch Bindung an spezielle Rezeptoren (VEGFR-1, VEGFR-2 sowie Neuropilin). Das VEGF/VEGF-Rezeptor-System ist nicht

Gefäße versorgen den Organismus mit Sauerstoff und Nährstoffen 1. Der Großteil der Gefäße entsteht während der Ontogenese (Entwicklung des Lebewesens von der befruchteten Eizelle bis zur Geschlechtsreife) und ermöglicht somit das Wachstum von Organen wie dem Gehirn. Im erwachsenen Organismus ist das bestehende Blutgefäßsystem für die Versorgung des Körpers ausreichend; es werden nahezu keine neuen Gefäße mehr gebildet. Bei Erkrankungen, wie dem Schlaganfall, tritt allerdings eine Mangelsituation auf: Das Gehirngewebe ist sauerstoffunterversorgt, wodurch die Bildung neuer Blutgefäße stimuliert wird. Interessanterweise sind die Mechanismen der Blutgefäßentwicklung während der Ontogenese und bei Erkrankungen ähnlich. Dies ermöglicht ein neues Verständnis von Krank-

heiten wie Krebs oder Schlaganfall und den ihnen zugrunde liegenden Prozessen.

Gefäßbildung während der Ontogenese

Das erste Organ, das sich während der Embryonalentwicklung von Wirbeltieren bildet, ist das Blutgefäßsystem. Es versorgt den sich entwickelnden Embryo mit Sauerstoff und Nährstoffen und schafft damit die Voraussetzung für seine weitere Entwicklung. Die Bildung des Blutgefäßsystems wird durch den koordinierten Ablauf zweier Prozesse erzielt, Vaskulogenese und Angiogenese. Bei der Vaskulogenese kommt es zur Ausbildung von Blutgefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen, den Angioblasten. Aus diesem primitiven Gefäßsystem entstehen in einem zweiten Schritt neue Blutgefäße, was als Angiogenese bezeichnet wird 1/.

nur für die Entstehung des frühen Gefäßsystems von essenzieller Bedeutung, sondern auch für die Vaskularisierung der Organe im Verlauf der weiteren Entwicklung. Während der Gehirngiogenese wird VEGF im Inneren des Gehirns, der ventrikulären Schicht, gebildet und ausgeschüttet. Dadurch baut sich ein VEGF-Gradient vom Gehirninernen (ventrikelnah) nach außen in Richtung des PVP auf. Die Gefäße des PVP sowie die einsprossenden Gehirngefäße tragen die VEGF-Rezeptoren und können daher auf den VEGF-Gradienten reagieren.

Unsere eigenen Studien an Mäusen, in deren Gehirn VEGF spezifisch während der Embryonalentwicklung inaktiviert wurde, ergaben, dass VEGF für die Gehirngiogenese von entscheidender Bedeutung ist. Sowohl das Einsprossen der Gefäße als auch deren gerichtetes, radiales Wachstum ist bei diesen Mäusen gestört **31**. Interessanterweise haben die betroffenen Tiere ein stark verkleinertes, geschädigtes Gehirn sowie einen verkleinerten Schädel (Mikrozephalie) **31**. Dies verdeutlicht, dass die Blutgefäßbildung für die normale Entwicklung des Gehirns und des Schädels unabdingbar ist. Aufgrund der starken Gehirnschäden sind die neugeborenen, VEGF-defizienten Mäuse nicht in der Lage, bei der Mutter zu trinken, und sterben kurz nach der Geburt ^{14/}.

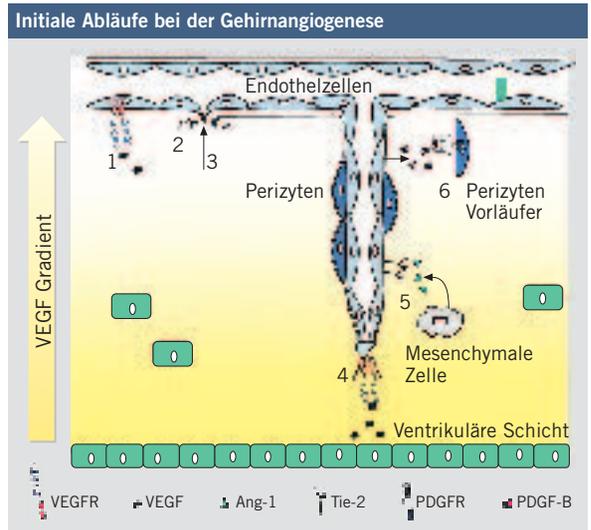
Auch im weiteren Verlauf der Gehirngiogenese werden VEGF im Gehirn und die VEGF-Rezeptoren auf den Gehirngefäßen gebildet ^{15/}. Daher scheint VEGF nicht nur im Anfangsstadium, sondern für die gesamte Gehirngiogenese von Bedeutung zu sein. Erst zum Ende dieses Entwicklungsvorgangs sinkt die endotheliale VEGF-Rezeptor-Synthese, bis sie im adulten (ausgewachsenen) Gehirn kaum noch nachweisbar ist, wohingegen VEGF in geringem Maße dauerhaft gebildet wird. Somit gibt es einen direkten Bezug zwischen der VEGF/VEGF-Rezeptorexpression, dem

2

- 1 Angiogene Faktoren (zum Beispiel VEGF) binden an Endothelzellen des PVP und aktivieren Signaltransduktionswege.
- 2 Im folgenden werden Matrixmetalloproteinasen aktiviert, die die Basallamina und die Extrazelluläre Matrix abbauen. Dies ermöglicht den Endothelzellen aus dem bestehenden Gefäßverband zu wandern.
- 3 Die Expression von Adhäsionsmolekülen ermöglicht den Endothelzellen die Anheftung an die Extrazelluläre Matrix und die Migration.
- 4 An der Spitze der einwachsenden Kapillare befindet sich eine spezialisierte Endothelzelle mit Fortsätzen. Sie vermittelt Informationen über die Wachstumsrichtung der Kapillare.
- 5 Ang-1 bindet an den endothelial gebildeten Tie-2 Rezeptor und kann dadurch die Aussprossung von Gefäßen, die Rekrutierung von Perizyten und/oder Stabilisierung der Gefäße stimulieren.
- 6 Endothelzellen sezernieren PDGF-B, ein chemotaktischer Faktor für Perizyten-Vorläuferzellen. Diese assoziieren mit Endothelzellen und differenzieren zu Perizyten

Verlauf der Gehirngiogenese und der Entwicklung des Gehirns.

Neben dem VEGF/VEGF-Rezeptor-System spielen weitere Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren sowie eine Reihe anderer Proteine eine Rolle in der Entwicklung und Morphogenese von Blutgefäßen. Dazu zählen zum Beispiel die Rezeptoren Tie-1 und Tie-2 sowie die Tie-2-Liganden Angiopoietin 1 und 2 (Ang-1 und Ang-2). Auch Ang-1 und Ang-2 sind angiogene Faktoren, die das Aussprossen von Gefäßen stimulieren, zudem aber auch in der Umgestaltung von Gefäßen und in der Rekrutierung von Perizyten wichtig sind. Auch der Wachstumsfaktor PDGF-B (Platelet-derived growth factor B) und sein Rezeptor (PDGFR) sind für die Rekrutierung von Perizyten im Verlauf der Gehirngiogenese von Bedeutung. Matrixmetalloproteinasen degradieren die Basallamina, die die Gefäße umgibt und ermöglichen dadurch, dass sich die stimulierten Endothelzellen in Richtung des angiogenen Stimulus orientieren können. Endo-

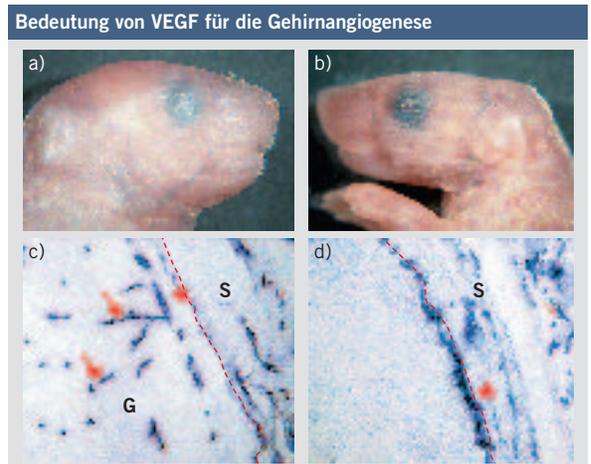


theliale Adhäsionsmoleküle ermöglichen den Endothelzellen einsprossender Gefäße den Kontakt mit der Extrazellulärmatrix und den interzellulären Kontakt im sich bildenden Gefäß ^{16/}.

Krank oder gesund: Gefäßentwicklung im adulten Gehirn

Im adulten Gehirn findet, mit wenigen Ausnahmen, keine Gefäßneubildung mehr statt. Obwohl VEGF noch in geringem Maß gebildet wird, kann es seine angiogene Wirkung nicht vermitteln, da die Gefäße keine entsprechenden Rezeptoren haben. Bei einigen Erkrankungen des ZNS wie zum Beispiel Schlaganfall oder Gehirntumoren werden VEGF und seine

3 Neugeborene Kontrollmaus (a) und neugeborene Maus, in deren Gehirn während der Entwicklung kein VEGF gebildet wird (b). Diese Mäuse weisen eine Mikrozephalie auf. Während das Gehirn der Kontrollmaus normal vaskularisiert ist (c) – die Pfeile deuten auf die angefärbten Gefäße –, ist das Gehirn der VEGF-defizienten Mäuse nicht vaskularisiert (d). Die gestrichelte Linie zeigt den Übergang vom Gehirn (G) zum Schädel (S) (modifiziert nach ^{14/}).



Die Autorin

Dr. Sabine Raab hat nach ihrem Biologiestudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen am Max-Planck-Institut für physiologische und klinische Forschung in Bad Nauheim in der Abteilung Molekulare Zellbiologie bei Prof. Dr. Werner Risau und Dr. Georg Breier zum Thema »Angiogenese im Zentralen Nervensystem« promoviert. Seit 2002 ist sie wissenschaftliche Mitarbeiterin im Edinger-Institut an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt.

Rezeptoren jedoch verstärkt im Gehirn gebildet. Die erhöhte VEGF/VEGF-Rezeptor-Bildung wird dabei durch die Unterversorgung mit Sauerstoff (Hypoxie) und Nährstoffen (Hypoglykämie) oder durch genetische Mutationen von Onkogenen (Krebsgenen) oder Tumorsuppressorgenen (Antionkogene) aktiviert. Durch diese Signale ausgelöst, kommt es im erkrankten Gehirn zu einer VEGF-stimulierten Teilung von Endothelzellen und zur

Neubildung von Gefäßen. Nach einem Schlaganfall stimuliert die Hypoxie die Bildung von VEGF, und infarktnahe Gefäße bilden die VEGF-Rezeptoren. Dadurch wird die Bildung von neuen Blutgefäßen initiiert und das Infarktareal teilweise wieder mit Blut und Sauerstoff versorgt. Zum anderen führt VEGF jedoch zu einer verstärkten Durchlässigkeit der neu gebildeten Gefäße. Dadurch entstehen Ödeme, die sich negativ auf das Gehirn aus-

wirken. Wie das Gehirnwachstum ist auch das Wachstum von Tumoren abhängig von der Blutversorgung. Verschiedene Befunde deuten darauf hin, dass auch Gehirntumore durch Angiogenese vaskularisiert werden: Die zugrunde liegenden Mechanismen sind den molekularen Mechanismen vergleichbar, die während der Ontogenese die Gefäßneubildung ermöglichen. So wird zum Beispiel die Bildung von VEGF in palisadenförmigen Zellen von Glioblastomen (astrozytärer Tumor im Gehirn) durch den dort herrschenden Sauerstoffmangel stimuliert. Die VEGF-Rezeptoren werden von Endothelzellen im Bereich des Tumors gebildet^{17/}. Dies bewirkt ein Einwachsen von Gefäßen in den Tumor und ermöglicht dessen Wachstum. Ein Ansatz bei der Tumorthherapie zielt aus diesem Grund darauf ab, die Gefäßneubildung zu unterbinden (antiangiogene Therapie) und damit das Tumorstadium zu hemmen. ♦

Literatur:

^{11/} Risau W. (1997), Mechanisms of angiogenesis. Nature 386, Seiten 671–674.

^{12/} Kurz H., Korn J., Christ B. (2004), Morphogenesis of embryonic CNS vessels. Cancer Treat Res. 117, Seiten 33–50.

^{13/} Engelhardt B. (2003), Development of the blood-brain barrier. Cell Tissue Res 314, Seiten 119–129.

^{14/} Raab S., Beck H., Gaumann A., Yuce A., Gerber H.P., Plate K., Hammes H.P.,

Ferrara N., Breier G. (2004), Impaired brain angiogenesis and neuronal apoptosis induced by conditional homozygous inactivation of vascular endothelial growth factor. Thromb Haemost 91, Seiten 595–605.

^{15/} Breier G., Albrecht U., Sterrer S., Risau W. (1992), Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. Development 114, Seiten 521–532.

^{16/} Klagsbrun M., Moses M.A. (1999), Molecular angiogenesis. Chem. Biol. 6, Seiten R217–224.

^{17/} Plate K. H. (1999), Mechanism of angiogenesis in the brain, J Neuro-pathol Exp Neurol 58, S. 313–320.

**Besuchen Sie die Website des
VMK Verlag für Marketing
und Kommunikation GmbH & Co. KG**

www.vmk-verlag.de

**Hier finden Sie Informationen zu verschiedenen
Hochschulpublikationen**

**In Berufssparten unterteilt, gelangen Sie per Mausklick auf
aktuelle Stellenangebote für Hochschulabsolventen**

Faberstraße 17
67590 Monsheim
Tel.: 06243 - 909-0
Fax: 06243 - 909-400
ISDN: 06243-909-499
E-Mail: info@vmk-verlag.de

VMK