

Janusch Blautzik

Dr. med.

**Das Thrombomodulin - Protein C - System
schützt in vivo vor der Entwicklung einer
diabetischen Neuropathie**

Geboren am 22.05.1978 in Odertal (Polen)

Staatsexamen am 06. Dezember 2007 an der Universität
Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. B. Isermann

Protein C wird durch den endothelialen Thrombomodulin (TM) - Thrombin - Komplex aktiviert. Dieses endotheliale System weist antikoagulative, antiinflammatorische sowie antiapoptotische Eigenschaften auf. Eine chronische Hyperglykämie im Rahmen eines Diabetes Mellitus resultiert jedoch in einer beeinträchtigten TM - Funktion und einer verminderten Plasmakonzentration des aktivierten Protein C (aPC).

In laborinternen Untersuchungen konnte am Mausmodell eine modulatorische Wirkung erhöhter aPC - Plasmaspiegel auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie durch Apoptoseinhibition in Endothelzellen und Podozyten etabliert werden. Diese Daten belegen einen kausalen Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten PC - Aktivierung, einer endothelialen Dysfunktion und einem diabetischen Endorganschaden und implizieren, dass diese Mechanismen ebenfalls als Ursache anderer diabetischer Folgeerkrankungen in Betracht gezogen werden können. Es war bis jetzt nicht bekannt, ob das TM - PC System auch zytoprotektive Eigenschaften in der Entwicklung einer diabetischen Neuropathie vermittelt. Ein sowohl nephro - als auch neuroprotektiver Mechanismus dieses Systems würde einen allgemeinen Schutz vor diabetischen Komplikationen bestätigen.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Bedeutung des endothelialen TM - PC Systems in der Entwicklung einer diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie (DSPN) untersucht. Hierzu wurden die Nozizeption und der neuronale Blutfluß am Nervus ischiadicus in gesunden und diabetischen Mäusen mit genetisch veränderter Funktion des TM - PC Systems untersucht. Es wurden Wildtyp (WT) - Mäuse, diabetische WT - Mäuse unter Heparin - Antikoagulation, transgene Tiere mit einer erhöhten aPC - Plasmakonzentration (aPChigh) und Mäuse mit einer beeinträchtigten TM - Funktion und konsekutiv verminderter PC - Aktivierung (TMlow) analysiert. Neben der Bestimmung der aPC - Plasmakonzentration erfolgte die Messung der Parameter TAT - Komplexe und D - Dimere zur Beurteilung einer systemischen Aktivierung des Gerinnungssystems in den einzelnen Mauslinien. Die Wahrnehmung thermischer und chemischer Schmerzreize wurde mittels der sog. „tail flick“ - und „hot plate“ - Tests sowie nach

intraplantarer Injektion von Capsaicin bestimmt, die Perfusion der Vasa Nervorum am Nervus ischiadicus mit einem Laser - Doppler - Meßsystem.

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus induzierte in WT - Mäusen im Vergleich zu gesunden WT - Kontrollen eine signifikante Reduktion sowohl der Schmerzwahrnehmung als auch der Vasa Nervorum - Perfusion als Korrelat einer DSPN. Beide Parameter zeigten sich ebenfalls in diabetischen TMlow - Tieren signifikant vermindert, sowie in normoglykämischen Artgenossen dieser Mauslinie. Eine Antikoagulation mit Heparin erbrachte weder eine signifikante Protektion der Nozizeption noch eine Verbesserung des neuronalen Blutflusses, während in der Mausgruppe mit erhöhter aPC - Plasmakonzentration (aPC_{high}) keine Änderung der beiden Parameter gegenüber gesunden WT - Kontrollen festzustellen war. Bemerkenswert ist, dass eine Behandlung mit dem Apoptoseinhibitor Minocyclin die neuronale Perfusion im selben Ausmaß aufrecht erhalten konnte wie eine erhöhte aPC - Plasmakonzentration.

Diese Daten bestätigen einen Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten PC - Aktivierung im Rahmen eines Diabetes Mellitus und der Entwicklung einer neuronalen Dysfunktion und liefern somit bis jetzt unbekanntes Erkenntnisse zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie. In Zusammenschau mit laborinternen sowie in der aktuellen Literatur diskutierten Ergebnissen ist davon auszugehen, dass aPC unter hyperglykämischen Stoffwechselbedingungen durch antiapoptotische Mechanismen, welche eine Normalisierung der Mitochondrienfunktion sowie antioxidative Effekte beinhalten, protektive Wirkungen auf Endothelzellen ausübt und damit einer diabetischen Mikroangiopathie entgegenwirkt. Möglicherweise werden auch weitere Strukturen des neurovaskulären Bündels wie Neurone und Schwannzellen direkt geschützt.

Somit bestätigt sich die These, dass das endotheliale TM - PC System einen allgemeinen Schutz vor diabetischen Komplikationen bieten kann. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob und inwieweit z.B. rekombinantes aPC beziehungsweise antiapoptotisch wirksame Substanzen auch am Menschen

zur Behandlung von Diabetes assoziierten Folgeerkrankungen eingesetzt werden können.