

Iris Rosa Kreis  
Dr. med.

## **Expression von Protein Z in menschlichen Arterien bei Diabetes mellitus und arterieller Verschußkrankheit**

Geboren am 6.10.1971 in Waibstadt  
Reifeprüfung am 11.06.1991 in Mosbach  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 92 bis WS 98/99  
Physikum am 25.03.1994 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Inverness (Schottland) und Sinsheim  
Staatsexamen am 18.11.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Professor Dr. med. P. P. Nawroth

Protein Z (PZ), ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein, wurde aufgrund struktureller Ähnlichkeiten mit den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie Protein C und S in die Gruppe der Gerinnungsproteine eingereiht.

Rinder-PZ bindet Thrombin und vermittelt dessen Bindung an Phospholipidoberflächen. Beim Menschen wäre jedoch eine ungefähr 10-fach höhere PZ-Plasmakonzentration nötig, um die gleiche Menge Thrombin zu binden wie Rinder-PZ. Eine Alternative wäre eine lokale Konzentrationserhöhung durch Oberflächenbindung.

Die physiologische PZ-Plasmakonzentration weist einen sehr großen Konzentrationsbereich auf (0,63-5,67 µg/ml). Dies deutet auf einen extraplasmalen Wirkort von PZ hin.

Da in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, daß Endothelzellen eine wichtige Rolle bei der Gerinnung spielen, lag es nahe, die Endothelzellen auf eine PZ-Expression zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß sowohl die makrovaskulären Endothelzellen der Kontrollgruppe als auch die makrovaskulären Endothelzellen der Arterien von Patienten mit arterieller Verschußkrankheit (AVK) -mit und ohne zugrundeliegendem Diabetes mellitus- PZ exprimierten. Im Vergleich mit intraluminal gelegenen Blutgerinnsel zeigte sich eine stärkere Immunpositivität der makrovaskulären Endothelzellen. Dies legt die Vermutung nahe, daß die makrovaskulären Endothelzellen den Wirkort von PZ darstellen, und daß dort eine höhere PZ-Konzentration erreicht wird als im Plasma. Hier könnte eine genügend hohe PZ-Konzentration vorhanden sein, um eine Interaktion mit Thrombin zu ermöglichen.

Die Tatsache, daß sowohl die makrovaskulären Endothelzellen der Kontrollgefäße als auch die makrovaskulären Endothelzellen der Gefäße von Patienten mit AVK PZ exprimierten, paßt nicht in das Konzept der prokoagulatorischen Wirkungsweise von PZ, da Endothelzellen

im physiologischen Zustand antikoagulatorisch wirksam sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Vermutung nahe, daß PZ sowohl prokoagulatorische als auch antikoagulatorische Funktionen ausüben könnte. Ein kürzlich isolierter PZ-abhängiger Protease-Inhibitor des Faktor Xa bekräftigt diese Hypothese.

In den letzten Jahren wurde die Rolle der Gerinnungsfaktoren in der Pathogenese der Arteriosklerose in der Literatur hervorgehoben. Beispielsweise konnten sowohl Tissue Faktor als auch Thrombin, sowie eine fortwährende Fibrinbildung und -spaltung im arteriosklerotischen Plaque nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund stellte die Untersuchung von PZ bei der Arteriosklerose ein weiteres Aufgabengebiet dieser Arbeit dar. Dazu wurde die PZ-Expression in der Gefäßwand von Kontrollgefäßen untersucht und mit der PZ-Expression in Gefäßsegmenten von Patienten mit AVK - mit und ohne den Risikofaktor Diabetes mellitus - verglichen. Es zeigte sich, daß die mikrovaskulären Endothelzellen im massiv vergrößerten subendothelialen Raum der arteriosklerotisch veränderten Gefäße PZ exprimierten, während hingegen bei Kontrollgefäßen keine PZ-Expression in der Intima vorhanden war. Dies führte zu der Hypothese, daß PZ eine prokoagulatorische Funktion in der pathologisch veränderten Intima wahrnehmen könnte, dort Thrombin bindet und es damit am Ort der Gefäßläsion verankert, um so die Gerinnungsreaktion lokal zu begrenzen. Diese Annahme wird durch die PZ-Expression in den glatten Muskelzellen in der Intima der arteriosklerotischen Gefäße bekräftigt.

Die Myozyten wie auch die mikrovaskulären Endothelzellen der Media zeigten in der Mehrzahl der Gefäße keine PZ-Expression. Hierbei fand sich kein Unterschied zwischen den Kontrollgefäßen und den Arterien von Patienten mit AVK - mit und ohne Diabetes mellitus. Dies steht im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die in der Media auch keine Gerinnungsfaktoren nachweisen konnten.

Die Wirkungsweise von Protein Z in der Pathogenese der Arteriosklerose erfordert weitere Untersuchungen.