

Andreas Alois Reis  
Dr. med.

## **Expression von Gewebefaktor (tissue factor) durch Monozyten im Blut von Patienten mit akutem ischämischem Insult**

Geboren am 29.08.1973 in Weiden i. d. Opf.  
Reifeprüfung am 09.07.1993 in Nabburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis SS 2001  
Physikum am 11.09.1996 an der Universität Regensburg  
Klinisches Studium in Heidelberg, Montpellier (Frankreich)  
Praktisches Jahr in Heidelberg, Santiago de Chile (Chile)  
Staatsexamen am 21.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. A. Grau

Schlaganfall stellt eine sehr häufige und meist schwerwiegende Erkrankung dar. In Deutschland sind Schlaganfälle die dritthäufigste Todesursache und die führende Ursache für dauerhafte Invalidität. Die Risikofaktoren, die zum Auftreten von Schlaganfällen disponieren, sind jedoch noch unzureichend erforscht. Die Mehrzahl von akuten Schlaganfällen tritt in der Folge von atherothrombotischen oder thromboembolischen Ereignissen auf.

Tissue Factor (TF) ist ein integrales membranständiges Glykoprotein, das beim Menschen von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen konstitutiv exprimiert wird. Im peripheren Blut können nur Endothelzellen und Monozyten zur TF-Expression stimuliert werden. TF hat bei der Blutgerinnung eine entscheidende Funktion im exogenen System als Kofaktor von aktiviertem Faktor VII (FVIIa). In mehreren Studien wurden bei Patienten mit Angina pectoris und Myokardinfarkt erhöhte TF-Werte im Plasma gefunden. Da die pathophysiologischen Mechanismen von ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfällen einige Gemeinsamkeiten aufweisen, drängte sich die Hypothese auf, daß TF eine Rolle bei der Pathogenese von zerebralen Ischämien spielen könnte.

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob die Monozyten im peripheren Blut von Patienten im akuten Schlaganfall TF exprimieren. Für die Lösung dieser Fragestellung führten wir einerseits eine klinische Studie an insgesamt 25 Patienten im akuten Schlaganfall und an 15 gesunden Kontrollpersonen durch, bei der wir durchflußzytometrisch den Anteil der TF-exprimierenden Monozyten bestimmten. Außerdem untersuchten wir in einer zweiten Studie mittels Kugelkoagulometer und einer RT-PCR, die wir für diese Untersuchung etablierten, die Monozyten von 12 Patienten und von 10 Kontrollen auf ihre prokoagulatorischen Eigenschaften und TF-mRNA-Transkription.

Das Ergebnis unserer Studien war eindeutig negativ. Die Messungen mit Hilfe der Durchflußzytometrie zeigten zwar anfangs einen signifikanten Unterschied bei der TF-Expression zwischen Patienten und Kontrollen, diese Resultate ließen sich aber bei der Fortführung unserer Arbeiten nicht reproduzieren. Auch in der zweiten Studie konnten wir im funktionellen Test (Koagulometer) keine signifikanten Unterschiede im prokoagulatorischen Verhalten der Monozyten feststellen. Mit der RT-PCR fanden sich bei keinem der 12 Patienten TF-mRNA-Transkripte.

Aufgrund unserer Ergebnisse müssen wir davon ausgehen, daß die Monozyten im peripheren Blut von Schlaganfall-Patienten – zumindest im von uns untersuchten Zeitraum von 2 bis 12 h nach dem ischämischen Ereignis – keine TF-Expression aufweisen.

Dies muß allerdings nicht ausschließen, daß von monozytären Zellen exprimierter TF nicht doch eine Rolle bei der Pathogenese von zerebralen Ischämien spielen könnte. Zum einen besteht die Möglichkeit, daß die Aktivierung der Monozyten ein lokal sehr beschränkter Prozeß ist, den wir im peripheren Blut nicht nachweisen konnten. Zum anderen könnte es sein, daß die aktivierten, TF-exprimierenden Monozyten aufgrund von Adhäsionsprozessen an das Endothel gar nicht im peripheren Blut vorhanden sind.

Diese Annahmen legen nahe, der Fragestellung, ob TF bei der Pathogenese des Schlaganfalls eine Rolle spielt, mit anderen Methoden weiter nachzugehen. Hierfür würden sich zum einen Versuche im Tiermodell eignen, um durch Blutabnahmen aus zerebralen Gefäßen die Vorgänge, die lokal im akuten Schlaganfall ablaufen, besser beobachten zu können. Weiterhin sollte man die Frage klären, inwieweit mikrovaskuläres Endothel, das aus Gehirnbiopsien oder post mortem - Präparaten gewonnen werden kann, an einer TF-Expression im akuten Schlaganfall beteiligt sein könnte.