

Axel Robert Vogt
Dr. med.

Erhöhte Fraktion zirkulierender aktivierter Thrombocyten bei Patienten mit akutem ischämischen Insult und bei Patienten mit früherer zerebraler Ischämie

Geboren am 07.12.1969 in Lauda
Reifeprüfung am 25.04.1989 in Tauberbischofsheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1989 bis SS 1996
Physikum am 17.09.1991 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 13.05.1996 an der Universität Heidelberg

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

Die Bestimmung aktivierter zirkulierender Thrombocyten im Blutkreislauf könnte zur Therapieplanung und Abschätzung der Prognose arterieller Gefäßerkrankungen, einschließlich des ischämischen Insults, hilfreich sein.

Als Parameter der Thrombocytenaktivierung untersuchten wir die Antigenexpression (P-Selectin und CD63) und den Formwandel zirkulierender Thrombocyten. Mit Hilfe der Durchflußcytometrie und der Phasenkontrastmikroskopie prüften wir, ob Patienten mit akuter oder früherer zerebraler Ischämie einen höheren Anteil an Thrombocyten mit Zeichen der Aktivierung aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen.

Unsere Ergebnisse zeigten einen erhöhten Anteil P-Selectin- und CD63-positiver Thrombocyten bei Patienten mit akuter (n=24; P-Selectin: $8,23 \pm 4,21\%$; CD63: $3,53 \pm 2,53\%$) und früherer zerebraler Ischämie (n=46; $3,86 \pm 1,98\%$; $2,80 \pm 1,79\%$) im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepaßten Kontrollpersonen (n=35; $2,17 \pm 0,96\%$; $1,79 \pm 0,75\%$; $p \leq 0,005$, jeweils). In der Gruppe mit zerebraler Ischämie in der Vorgeschichte bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die sekundärprophylaktisch mit Aspirin (n=25; $3,44 \pm 1,67\%$; $2,67 \pm 2,02\%$) oder Phenprocoumon (n=21; $4,37 \pm 2,22\%$; $2,95 \pm 1,52\%$) behandelt wurden. Patienten mit akutem ischämischen Insult wiesen keine stärkere Antigenexpression zirkulierender Thrombocyten auf als Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen waren ebenfalls nicht mit einer erhöhten Antigenexpression (Varianzanalyse) assoziiert. Zwischen den einzelnen Gruppen waren auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Formwandels der Thrombocyten oder der Thrombocytenzahl feststellbar. Patienten mit akuter zerebraler Ischämie hatten allerdings signifikant höhere Leukocytenzahlen ($8,9 \pm 2,5 \times 10^9/L$) als Patienten mit früherer zerebraler Ischämie ($7,1 \pm 1,6 \times 10^9/L$) oder gesunde Kontrollpersonen ($6,9 \pm 1,4 \times 10^9/L$).

Unsere Studie zeigt eine erhöhte Fraktion aktivierter Thrombocyten bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie sowie eine inkomplett supprimierte Thrombocytenaktivierung unter medikamentöser Sekundärprävention sowohl mit Aspirin als auch mit Marcumar®. Die erhöhte Expression von P-Selectin auf der Thrombocytenoberfläche spricht für eine Beteiligung der Thrombocyten in der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls, u.a. durch Mechanismen, die den direkten zellulären Kontakt zwischen Thrombocyten und Leukocyten implizieren (u.a. P-Selectin-vermittelt). Die mit der P-Selectinexpression assoziierte Degranulation der Thrombocyten sowie die konsekutiv mögliche Aktivierung der Leukocyten mit den vielfältigen, daraus resultierenden sekundären Veränderungen (siehe Kapitel 5.4 u.

5.5) können ebenfalls erheblich zur Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls, aber auch anderen Erkrankungen, beitragen. Die trotz sekundärprophylaktischer Medikation anhaltende Thrombocytenaktivierung nach zerebraler Ischämie deutet an, daß die gegenwärtigen Maßnahmen zur Prävention des Schlaganfalls eventuell nicht ausreichend effektiv sind. Künftige Studien werden zeigen, ob neue antithrombotische Therapien (Clopidogrel + ASS, Fibrinogenrezeptorantagonisten etc.) zu einer noch effektiveren Suppression der Thrombocytenaktivität führen können.

Weitere prospektive Studien müssen die Rolle der Expression aktivierungsabhängiger Antigene auf Thrombocyten als Risikomarker rekurrenter zerebral ischämischer Ereignisse klären. Die Durchflußcytometrie scheint hierbei zur Feststellung der Thrombocytenaktivität bei zerebraler Ischämie ein ausgezeichnetes Instrument zu sein.