

**Thrombolytische Eigenschaften von Leukozyten**  
**Untersuchungen bei Gesunden und bei Patienten mit ischämischem**  
**Schlaganfall**

Inauguraldissertation  
vorgelegt von Christoph Lichy aus Heilbronn am Neckar

**Kurzfassung**

Granulozyten werden bei zerebraler Ischämie aktiviert. Sie können insbesondere in aktiviertem Zustand durch sezernierte wie auch durch membranständige Proteasen zur Auflösung von Blutgerinnseln beitragen. Außerdem können sie durch Modifikation des Plasminogensystems über die proteolytische Bildung von „Miniplasminogen“ thrombolytisch wirken.

Anhand eines In vitro Modells der Thrombolyse wurden

1. die thrombolytischen Eigenschaften von Leukozyten junger gesunder Probanden untersucht. Weiterhin wurde
2. die Hypothese geprüft, daß Granulozyten bei Patienten mit frischer zerebraler Ischämie verstärkte thrombolytische Aktivität besitzen. Schließlich wurden
3. plasminogen-abhängige und –unabhängige thrombolytische Eigenschaften der Granulozyten-Protease Elastase analysiert.

Granulozyten, nicht jedoch Monozyten / Lymphozyten von Gesunden zeigten eine langsame und insgesamt relativ geringe lytische Wirkung auf quervernetzte Fibringerinnsel. Diese Thrombolyse erreichte erst nach 8 Stunden und für hochnormale Zellkonzentrationen statistisch signifikante Werte im Vergleich zur Spontanlyse. Sie lag damit bedeutend unter den Werten, die zuvor von anderen Gruppen anhand anderer Lysemodelle gefunden worden waren. Primär in den Thrombus eingeschlossene Granulozyten bewirkten bereits in niedrigeren Konzentrationen eine Lyserate, die sonst nur durch hohe Konzentrationen von Granulozyten außerhalb des Thrombus erreicht wurde. Nicht beeinflusst wurde die

Lyse hingegen vom Einschluß von Thrombozyten in das Gerinnsel. Ebenso zeigten Granulozytenlysate im Vergleich zu intakten Zellen keine verstärkte Wirkung.

Insgesamt legen die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit nahe, daß der Thrombolyse durch Leukozyten unter pathophysiologischen Bedingungen keine Schlüsselrolle zukommt. Hierfür sind die gefundenen Effekte zu schwach und zu langsam.

Bei Patienten mit frischer zerebraler Ischämie fand sich entgegen den Erwartungen eine sowohl spontan als auch granulozyten-assoziiert leicht reduzierte Thrombolyserate gegenüber Versuchen bei gesunden Kontrollpersonen.

Durch Elastaseverdau vorbehandeltes Plasminogen (dies geschah mit dem Ziel der Gewinnung von „Miniplasminogen“) zeigte nach Aktivierung mit Plasminogenaktivator eine lytische Wirkung, welche derjenigen von nativem Plasmin leicht unterlegen war. In Anwesenheit des Plasmininhibitors  $\alpha_2$ -Antiplasmin jedoch zeigte sich unter elastaseverdaulichem, aktiviertem Plasminogen eine tendentiell schnellere Thrombolyse.

Da die Generierung von „Miniplasminogen“ ein wahrscheinlich wichtiger Mechanismus der granulozyteninduzierten Thrombolyse ist, leitete sich hieraus die Frage nach einer therapeutischen Verwendungsmöglichkeit von Miniplasminogen als Zusatz bei der Thrombolyse mit Plasminogenaktivatoren ab. Ein geeignetes thrombembolisches Schlaganfallmodell an der Ratte, welches gegenwärtig entwickelt wird, ist auf Bereitstellung von Miniplasminogen und Plasminogen angewiesen. Beide Proteine wurden dafür in ausreichender Menge und Qualität labortechnisch aus Plasma gewonnen.

Die vorgelegte Arbeit versucht somit einen Brückenschlag zwischen der Analyse physiologischer Vorgänge bei der leukozytären Thrombolyse und deren präklinischer Umsetzung in ein Konzept zur Verbesserung der Schlaganfallakuttherapie.