

Toni Hampe

Dr. med.

Genetische Varianten des Koagulationsfaktors Protein Z und ihre Bedeutung als Risikofaktor für zerebrale

Ischämie bei jungen Erwachsenen

Geboren am 10.12.1977 in Köthen/ Anhalt

Staatsexamen am 8.11.05 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. A. Grau

Protein Z ist ein seit mehr als zwei Jahrzehnten bekannter Bestandteil der Blutgerinnungskaskade, dessen physiologische Bedeutung bisher nicht vollständig entschlüsselt werden konnte. Es ist gezeigt worden, daß das Vitamin K-abhängige Protein Z sowohl antikoagulatorische als auch prokoagulatorische Eigenschaften besitzt. Die Plasmaspiegel des Protein Z schwanken in einem großen interindividuellen Bereich. Bisher ist nicht untersucht worden, ob und wie stark Protein Z –Plasmaspiegel unter genetischer Kontrolle stehen. In dieser Dissertationsarbeit wurde erstmals versucht, diese Frage zu beantworten. Dazu wurde mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay Messungen der PZ Spiegel von genotypisierten Kontrollpersonen durchgeführt, um eine potentielle

Assoziation verschiedener Protein Z –Genotypen mit Protein Z- Plasmaspiegeln nachzuweisen. Weiterhin wurde in dieser Dissertationschrift untersucht, ob eine mögliche Assoziation zwischen zwei häufig auftretenden Punkt-Mutationen des Protein Z- Gens und dem Risiko, in jungen Jahren einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, existiert. Die Ergebnisse der genannten Untersuchungen zeigten bei 203 Patienten mit Schlaganfall vor dem 50. Lebensjahr, daß die Frequenz der A-Allele des Intron F- Polymorphismus signifikant niedriger lag, als bei 199 Kontrollpersonen. Das G- Allel (Mutantenallel) des Promotorpolymorphismus A-13G tendierte zu einer geringeren Prävalenz in der Gruppe der Patienten. Um eine Aussage über die Bedeutung des Protein Z bzw. seines Genpolymorphismus G79A im Zusammenhang mit einer Blutgerinnungsstörung im venösen Gefäßsystem treffen zu können, wurde die Verteilung des Genpolymorphismus an Sinusvenenthrombosepatienten untersucht. Die gefundenen Ergebnisse ließen eine Tendenz für eine niedrige Prävalenz des homozygoten AA –Genotypen und des A- Allels, also des Mutantenallels, in der Gruppe der Sinusvenenthrombosepatienten erkennen und unterstützen die These, daß das Protein Z als prokoagulatorischer Faktor wirksam ist.

Das A- Allel (Mutantenallel) des Intron F- Polymorphismus des Protein Z Gens scheint somit einen neuen protektiven Faktor für den Schlaganfall bei jungen Erwachsenen darzustellen. Hohe Protein Z Plasmaspiegel sind, diesen Daten zu Folge, mit einem erhöhten arteriell-thrombotischen Risiko verknüpft.

Angesichts der Widersprüchlichkeit bisheriger Studienergebnisse zur Bedeutung des Protein Z für den Schlaganfall erscheint es wünschenswert, die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit in größeren Populationen und in Form von prospektiven Studien zu reproduzieren. Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit eröffnen die Möglichkeit, die Genotypisierung für Protein Z als effizientes Werkzeug bei solchen weiterführenden Untersuchungen einzusetzen. Dies ist gerade bei jungen Erwachsenen, für die eine Einschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos heute in vielen Fällen noch nicht ausreichend möglich ist, von großer Bedeutung.