

Felix Stoll

Dr. med.

Genetische Polymorphismen des Gerinnungsfaktors VII und ihr Einfluss auf das Schlaganfallrisiko – Eine Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit juveniler zerebraler Ischämie und einer bevölkerungsbasierten Kontrollgruppe

Geboren am 29.07.1977 in Heidelberg

Reifeprüfung am 25.06.1996 in Schriesheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1998 bis zum WS 2004/2005

Physikum am 31.03.2000 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 11.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. A. Grau

Der Gerinnungsfaktor VII spielt nach seiner Aktivierung durch subendotheliales Tissuefaktor, wie er etwa bei der Ruptur einer atherosklerotischen Plaque freigesetzt wird, eine essentielle Rolle in der Initiierung der Koagulationskaskade. Die individuellen FVII Plasmaspiegel stehen unter wesentlicher genetischer Kontrolle, mehrere häufige genetische Varianten zeichnen für die interindividuellen Unterschiede mit verantwortlich. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde die Frage untersucht, inwieweit individuelle Unterschiede der genetischen FVII Plasmaspiegelkontrolle das Risiko einer cerebralen Ischämie bei jüngeren Patienten (< 50 Jahre) beeinflussen. Eine jüngere Patientenpopulation wurde für diese Untersuchungen gewählt, weil bei „typischen“ älteren Schlaganfallpatienten der Einfluss einer thrombophilen genetischen Prädisposition mutmaßlich zu gering ist, um mit den Mitteln einer Fall-Kontroll-Studie detektierbar zu sein.

Es wurden bei 200 konsekutiven Patienten der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg, die im Alter von <50 Jahren eine zerebrale Ischämie erlitten hatten, und bei

202 Kontrollpersonen aus der Bevölkerung der gleichen geographischen Region eine Genotypisierung für die Polymorphismen R353Q und 323Ins10 des FVII Gens, welche die Faktor VII:c Aktivität erniedrigen, durchgeführt. Dies geschah mittels PCR-Technik und Restriktionsfragmentlängenanalyse bzw. Längenanalyse des PCR-Produktes durch Gelelektrophorese. Alle Probanden wurden mittels eines standardisierten Interviews bezüglich ihres vaskulären Risikoprofils und eventueller Komorbidität evaluiert. Daneben wurden bei allen Studienteilnehmern die bekannten genetischen Thrombophilien Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombingenmutation G20210A bestimmt, für die eine Erhöhung des Risikos venöser Thrombosen bekannt ist.

Die Analyse der Genotypprävalenzen bei Patienten und Kontrollprobanden zeigte weder für den R353Q noch für den 323Ins10 Polymorphismus eine unterschiedliche Verteilung zwischen den Gruppen. Dasselbe galt für eine Analyse der definierten ätiologischen Subgruppen der Schlaganfallpopulation, wie etwa Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße, kardiale Emboliequelle, arterielle Dissektion oder kryptogene Embolie. Ebenso wenig konnte eine relevante Assoziation des Vorliegens einer Faktor V Leiden Mutation oder Prothrombinmutation G20210A mit juvenilem Schlaganfall aufgezeigt werden.

Somit kann schlussfolgernd davon ausgegangen werden, dass eine genetisch determinierte Thrombophilie durch individuelle Varianten des FVII Genes zumindest keinen starken Risikofaktor für juvenile cerebrale Ischämie darstellt. Dies trifft auch für ätiologische Untergruppen, bei denen die plasmatische Gerinnung potentiell besondere Bedeutung haben könnte, wie etwa bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale oder kryptogener Emboliequelle, zu.