

Olaf Hergesell

Dr. med.

## **Untersuchungen zur Gerinnungsaktivierung und Endothelzellschädigung bei systemischen nekrotisierenden Vaskulitiden**

Geboren am 11.08.1966 in Darmstadt

Reifeprüfung am 14.06.1985 in Darmstadt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1987 bis WS 1993

Physikum am 14.03.1989 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 28.10.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. K. Andrassy

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten von Markern einer aktivierten Gerinnung (Thrombin-Antithrombin III-Komplexe, Prothrombinfragmente F1+2 und D-Dimere) und einer Endothelzellschädigung (Thrombomodulin und von Willebrand-Faktor) bei Patienten mit ANCA-positiver systemischer Vaskulitis untersucht. Zusammenfassend fanden sich folgende Ergebnisse:

1. Bei ANCA-positiven Vaskulitiden läßt sich der Nachweis einer plasmatischen Gerinnungsaktivierung führen. Die Spiegel von Thrombin-Antithrombin III-Komplexen, Prothrombinfragmenten F1+2 und D-Dimeren waren hierbei im aktiven Krankheitsstadium signifikant erhöht und normalisierten sich nach Erreichen der klinischen Remission.
2. Zirkulierendes Thrombomodulin zeigte sich im aktiven Krankheitsstadium von Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis ebenfalls signifikant erhöht gegenüber dem Stadium der klinischen Remission. Dies kann als Ausdruck einer Endothelzellschädigung gewertet werden. Zirkulierender von Willebrand-Faktor war im aktiven Stadium der Erkrankung erhöht im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv, zeigte jedoch keinen signifikanten Abfall, wenn die Patienten eine klinische Remission erreicht hatten. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine persistierende Thrombozytenaktivierung auch im Stadium der klinischen Remission sein, die eine fortdauernde Freisetzung von von Willebrand-Faktor aus Thrombozyten bewirkt.

3. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen den Thrombomodulinspiegeln und den Markern einer aktivierten plasmatischen Gerinnung bei Patienten mit ANCA-positiver Vaskulitis, sowohl im aktiven Stadium der Erkrankung als auch bei klinischer Remission.

4. Die Korrelation zwischen dem für Vaskulitispatienten neu etablierten klinischen Aktivitätsindex (Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)) und den gemessenen Markern der plasmatischen Gerinnung bzw. den Thrombomodulinspiegeln war statistisch signifikant. Hieraus folgt, daß die Messung dieser Laborparameter einen wichtigen Beitrag zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei ANCA-positiven Vaskulitiden liefern kann.

5. In der vorliegenden Untersuchung konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den ANCA-Titern und den Markern einer aktivierten plasmatischen Gerinnung, bzw. des Thrombomodulins für das aktive Krankheitsstadium nachgewiesen werden.

6. Die gemessenen ANCA-Titer korrelierten nicht mit dem klinischen Aktivitätsindex (BVAS), was, im Gegensatz zu früheren Behauptungen in der Literatur, darauf hinweist, daß die Einschätzung der Krankheitsaktivität mit Hilfe der ANCA-Diagnostik nicht in jedem Fall hilfreich ist.

Eine klinische Anwendung könnte die Bestimmung von Markern einer aktivierten Gerinnung und die Bestimmung von Thrombomodulin speziell bei ANCA-positiven Vaskulitispatienten finden, bei denen die Bestimmung der ANCA-Titer keine verlässliche Aussage über die Krankheitsaktivität erlaubt.