



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchung der Metalloproteinase-Spiegel und der NF- κ B-
Expression von Monozyten bei Patienten mit schwerer Sepsis**

Autor: Eszter Dvortsak
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. M. Brückmann

Matrixmetalloproteinasen (MMP`s), wie MMP-2 und MMP-9 spielen bei der Immunantwort auf ein entzündliches Geschehen im Sinne einer Degradation der Extrazellulärmatrix eine entscheidende Rolle. Im physiologischen Umfeld besteht ein ständiges Gleichgewicht zwischen den Proteasen und ihren spezifischen Inhibitoren TIMP-1 und TIMP-2 (Tissue inhibitor of matrix-metalloproteinase-1 und -2). In dieser Dissertationsarbeit konnten bei Patienten mit schwerer Sepsis erhöhte Serumspiegel von MMP-9, MMP-2, TIMP-1 und TIMP-2 nachgewiesen werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von MMP-2 mit der von MMP-9 assoziiert ist. Die Balance des MMP-9 mit TIMP-1 und TIMP-2 zeigte sich im Krankheitsprozess zu den Proteasen hin verschoben, so dass eine Imbalance entsteht, die eine vermehrte Aktivität destrukturierender Prozesse zur Folge hat. Weiterhin scheint die Hemmung der Proteasen durch erhöhte TIMP-1-Spiegel einen ausschlaggebenden Faktor im Verlauf der Sepsis darzustellen: Wenn TIMP-1 die destruktiven Eigenschaften der MMP-9 und MMP-2 durch Aufrechterhaltung der Balance schon in niedriger Konzentration einschränken konnte, war das klinische Outcome des Sepsispatienten günstig. War die TIMP-1-Ausschüttung während der Erkrankung stärker aktiviert, stieg die Wahrscheinlichkeit an der Sepsis zu versterben. Es konnte damit gezeigt werden, dass TIMP-1 als prognostischer Marker der Sepsis herangezogen werden kann.

Unsere Studie bekräftigt frühere Untersuchungen, die zeigten, dass das Chemokin Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) von immunkompetenten Zellen während einer Inflammation vermehrt gebildet und demzufolge bei einer Sepsis in großen Mengen produziert wird. Durch seine Messung im Serum innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Sepsis kann MCP-1 neben den Metalloproteinasen und den TIMP`s als früher Marker der Sepsisaktivität herangezogen werden. Aktiviertes Protein C nimmt aufgrund seiner antikoagulativen, profibrinolytischen und anti-inflammatorischen Eigenschaften einen bedeutenden Stellenwert in der Behandlung der Sepsis ein. Studien belegen eine Letalitätssenkung der schweren Sepsis bei der Behandlung mit rhAPC (rekombinantem aktivierten Protein C), wobei der genaue Mechanismus der anti-inflammatorischen Funktion nicht vollständig geklärt ist. Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass rhAPC über die Hemmung der Aktivität des Transkriptionsfaktors Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) in Monozyten von Sepsispatienten einen direkten anti-inflammatorischen Effekt entfalten kann. Ob dieser Mechanismus Teil eines komplexeren immunmodulatorischen Weges ist, bei dem rhAPC eine bedeutsame regulative Aktivität besitzt, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.