

Ulrike Stutz

Dr. med.

**Untersuchung des löslichen Urokinase-Typ-Plasminogen-Aktivator-Rezeptors (s-uPAR)  
bei Patienten mit Nephropathia Epidemica**

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Zeier

Die Nephropathia Epidemica ist eine in Europa vorkommende Verlaufsform des HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome), die bis zum akuten Nierenversagen führen kann. Der Pathomechanismus, welcher der Nephropathia Epidemica zugrunde liegt, ist noch nicht im Detail geklärt.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Rolle von s-uPAR und seinem Liganden uPA bei Patienten mit Nephropathia Epidemica untersucht. Dazu wurden die Konzentrationen von s-uPAR und uPA im Serum von sechzig Patienten mit Nephropathia Epidemica sowie im Serum von vierunddreißig nierengesunden Kontrollpersonen mithilfe eines Sandwich-ELISA gemessen.

Es konnte gezeigt werden, dass die Konzentration von s-uPAR im Serum von Patienten mit Nephropathia Epidemica im Vergleich zu der Konzentration im Serum gesunder Kontrollpersonen signifikant erhöht ist (MW  $\pm$  SD Patienten: 4486,52  $\pm$  1570,93 pg/ml versus MW  $\pm$  SD Kontrollgruppe: 2327,97  $\pm$  430,58 pg/ml,  $P < 0,0001$ , Mann-Whitney U Test). Für den Liganden uPA wurde hingegen kein Unterschied in der Konzentration zwischen den Patienten mit Puumala-Infektion und den gesunden Kontrollpersonen beobachtet (MW  $\pm$  SD Patienten: 1574,53  $\pm$  1479,20 pg/ml versus MW  $\pm$  SD Kontrollgruppe: 1973,47  $\pm$  2587,08 pg/ml,  $P = 0,21$ , Mann-Whitney U Test). Die Konzentration von s-uPAR im Serum korreliert zudem mit weiteren klinischen Parametern, die auf einen schweren Verlauf der Nephropathia Epidemica hinweisen. Hohe Konzentrationen von s-uPAR sind dabei mit niedrigen Serumalbuminkonzentrationen ( $r_s = -0,62$ ,  $P < 0,001$ ), einer niedrigen MDRD ( $r_s = -0,55$ ,  $P < 0,001$ ) sowie hohen Konzentrationen der Retentionsparameter Kreatinin ( $r_s = 0,48$ ,  $P < 0,001$ ) und Harnstoff ( $r_s = 0,55$ ,  $P < 0,001$ ) im Serum assoziiert. Weiterhin wurde die Konzentration von s-uPAR im Verlauf der Nephropathia Epidemica untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass s-uPAR in der akuten Phase der Erkrankung maximal erhöht ist und über den Verlauf der

Erkrankung hinweg abnimmt. Darüber hinaus wurde das Patientenkollektiv nach dem Schweregrad des akuten Nierenversagens, definiert nach den ERBP (European Renal Best Practice)-Richtlinien von 2012, in drei Gruppen eingeteilt. Dabei wurde eine signifikant höhere Konzentration von s-uPAR bei den Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen im Stadium drei gegenüber den Patienten mit einem milderen Verlauf des akuten Nierenversagens beobachtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass s-uPAR bei Patienten mit Nephropathia Epidemica unabhängig von seinem Liganden uPA erhöht ist. Die Assoziation von s-uPAR mit einem schweren klinischen Verlauf der Erkrankung weist darauf hin, dass s-uPAR auch eine Rolle im Pathomechanismus der Hantavirusinfektion spielen könnte. Inwieweit s-uPAR als Biomarker, der in multiple Prozesse der Signaltransduktion eingreift, an der Pathogenese der Nephropathia Epidemica beteiligt ist und in der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze klinische Anwendung finden kann, sollte in anschließenden Studien geklärt werden.