



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

Bedeutung des CD40 Liganden (CD40L) bei Patienten mit schwerer Sepsis und der Einfluss von aktiviertem Protein C

Autor: David Karl Klank
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. U. Hoffmann

Aktiviertes Protein C (APC) wirkt antikoagulativ, profibrinolytisch und antiinflammatorisch. Vor allem seine antiinflammatorischen Wirkungen sind bisher jedoch nur unzureichend untersucht. Ein wichtiges Protein in der Verknüpfung zwischen Inflammation und Gerinnung ist der vor allem in Thrombozyten und Leukozyten vorkommende CD40 Ligand (CD40L = CD154).

Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss von rhAPC auf die Expression von CD40L und die Freisetzung von löslichem CD 40-Ligand (sCD40L) bei Patienten mit schwerer Sepsis in-vivo und in-vitro zu untersuchen. Außerdem sollte untersucht werden ob sich anhand der Konzentration von sCD40L im Blut von septischen Patienten eine Vorhersage bezüglich des Überlebens oder Nicht-Überlebens machen lässt.

Nach in-vivo-Stimulation mit rhAPC zeigte sich bei Monozyten septischer Patienten in der quantitativen Polymerasekettenreaktion (qPCR) eine Reduktion der Expression von CD40L. Eine in-vitro-Stimulation von Monozyten septischer Patienten mit rhAPC bewirkte lediglich bei bereits in-vivo mit rhAPC vorbehandelten Patienten eine Erhöhung der Expression von CD40L bei supraphysiologischer Dosierung von rhAPC.

Zur Überprüfung der qPCR-Ergebnisse auf Proteinebene erfolgte die Bestimmung der sCD40L-Konzentration im Überstand der Monozyten mittels ELISA. Bei Patienten ohne rhAPC-Therapie wurden, wie auch schon auf Ebene der mRNA-Expression, höhere Konzentrationen von sCD40L gemessen. Ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der qPCR zeigten lediglich bereits in vivo mit rhAPC vorbehandelte Monozyten septischer Patienten eine Änderung der Konzentration. Gegenätzlich zur mRNA-Expression fand sich jedoch unter in-vivo rhAPC-Therapie ein signifikanter Anstieg der sCD40L-Konzentration im Monozytenüberstand der septischen Patienten.

Sowohl in den Serumproben wie auch im EDTA-Plasmen der septischen Patienten zeigten sich unter in-vivo rhAPC-Therapie höhere sCD40L-Konzentrationen.

Die sCD40L-Konzentrationen in den gewonnenen Patientenmaterialien (EDTA-Plasma, Serum und Monozytenüberstand) wurden als Prognosemarker in Bezug auf das Überleben der septischen Patienten überprüft. Während sich in den Serum-Proben kein Unterschied zeigte, fand sich in den EDTA-Plasmen und den Monozytenüberständen der septischen Patienten an Tag 5 nach Diagnose der schweren Sepsis ein signifikanter Konzentrationsanstieg von sCD40L bei den Überlebenden im Vergleich zu den Nicht-Überlebenden. Bei Patienten mit einer sCD40L-Konzentration ≤ 615 pg/ml an Tag 5 im Monozytenüberstand zeigte sich eine vierfach erhöhte Krankenhausmortalität im Vergleich zu Patienten mit höheren Konzentrationen. Eine Schwellenwertbestimmung im EDTA-Plasma war nicht möglich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die vorliegenden Daten zu einem besseren Verständnis der Wirkung von aktiviertem Protein C bei septischen Patienten beitragen. APC zeigt einen Einfluss auf die CD40L-Expression bei septischen Patienten und trägt durch Beeinflussung der sCD40L-Freisetzung zur Pathophysiologie der Sepsis wesentlich bei. Inwieweit sich sCD40L als prognostischer Marker bei septischen Patienten eignet, muss in größeren in-vivo und in-vitro Studien untersucht werden.